NOTICE

SUR LES

TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur GEORGES FONTÈS

Professeur à la Faculté de Médecine
de Strasbourg

A mon bien cher Maître
Monsieur le Professeur Tiffeneau
Reconnaissant souvenir et respectueux
hommage.

G. Fontès

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

I.

TITRES UNIVERSITAIRES.

Baccalauréat Latin-Sciences (1909).
— Mathématiques élémentaires (1910).
Doctorat en Médecine (Montpellier 1919).
Licence-ès-Sciences avec les Certificats suivants :
P. C. N. Supérieur (1911).
Chimie générale (1919).
Chimie appliquée (1920).
Physiologie générale (1921).
Botanique générale (1921).
Agrégation des Facultés de Médecine (Concours 1920).
« Par délibération unanime du jury, déclaré digne, d'occuper, sans nouveau concours, le premier poste d'agrégé de chimie biologique vacant en France, une fois pourvues les places mises au concours en 1920 ». Constitution du jury : MM. Pouchet, Desgrez, Lambling, Derrien, Brocca, Cluzet et Beyle.
Chargé de recherches de la Caisse nationale des Sciences.

II.

FONCTIONS UNIVERSITAIRES.

Moniteur des Travaux pratiques de Physiologie à la Faculté de Médecine de Montpellier (1912-1914).
Chef de Laboratoire chimique des Cliniques de la Faculté de Médecine de Montpellier (1919-1920).
Chef des travaux de Chimie Biologique à la Faculté de Médecine de Strasbourg (1920-1925).

Chargé de cours de Chimie biologique à la Faculté de Médecine de Strasbourg (1921).

Chargé du cours complémentaire de Chimie pathologique (1925).

Professeur sans chaire (1927).

Chargé de l'Enseignement de l'Hydrologie thérapeutique et climatologie (1934).

III.

FONCTIONS HOSPITALIÈRES.

Externe des Hôpitaux de Montpellier (1913).

IV.

PRIX.

Lauréat de l'Académie de Médecine :

Prix Henri Buignet (1932).

Lauréat de la Faculté de Médecine de Montpellier :

Prix Dubreuil (1912 et 1913).

Prix de fin d'année (1913).

Prix Fontaine (meilleure thèse) 1920.

Prix Bouisson (meilleure scolarité) 1920.

Prix Grasset (attribué, tous les cinq ans, au Docteur en Médecine « le plus méritant » ayant fait toutes ses études à la Faculté de Montpellier) 1922.

V.

SOCIÉTÉS SCIENTIFIQUES.

Membre correspondant de la Société de Biologie de Paris.

Membre de la Société de Chimie Biologique.

Membre de la Société Chimique de France.

Membre fondateur de la Société d'Hématologie.

Membre de l'Association des Physiologistes.

VI.

LISTE CHRONOLOGIQUE DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES.

1918.

1. L'éther térébenthiné dans le traitement des plaies anfractueuses (*Montpellier Médical*, 1918, **40**, 393-400).
2. L'essence de térébenthine dans le traitement des plaies infectées. (avec J. Laurence). (*Journal des Praticiens*, 1918, **32**, 780-785).

1919.

3. Hydrophilie de l'axonge cholesterinée ; essai de pathogénie et de thérapeutique, *in vitro*, des oedèmes irréductibles. *Thèse de Doctorat en Médecine*, n° 59, Montpellier, 1919, 1 vol., 70 p. 2 fig.

1920.

4. Considérations sur la pathogénie expérimentale, *in vitro* des oedèmes, des oedèmes irréductibles en particulier. (*Bull. Soc. des Sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, 1920, **1**, 84-88.
5. Considérations sur la thérapeutique expérimentale *in vitro*, des oedèmes irréductibles. Premier fait clinique. (*Ibid.* 1920, **1**, 102-108).
6. Procédé d'évaluation sur le vivant, de la quantité de liquide céphalorachidien. (*Ibid.*, 1920, **1**, 113-116).
7. Sur un moyen d'extinction d'une grande masse mercurielle. Applications pratiques. Déductions biologiques. (*Ibid.*, 1920, **2**, 161-163).
8. Procédé d'obtention rapide d'un onguent mercuriel concentré. (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1920, **21**, 192-195).

9. Hydrophilie de l'axonge cholestérinée du point de vue de la liaison biologique de l'eau. (*Bull. Soc. Chim. biol.*, 1920, **2**, 24-28).

10. Dosage colorimétrique du glucose dans de faibles quantités de sang ou de liquide céphalorachidien (avec E. Derrien). *Bull. Soc. Chim.*, 1920, **27**, 327).

1921.

11. Microdosage manganimétrique du glucose sur 1 cm^3 de sang ou de liquide céphalorachidien (avec L. Thivolle). (*Soc. Biol.*, 1921, **84**, 669).

12. Méthode de microdosage manganimétrique du glucose sur 1 cm^3 de sang ou de liquide céphalorachidien (avec L. Thivolle). (*Bull. Soc. des Sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, 1921, **6**, 247-250).

13. Méthode de microdosage manganimétrique du glucose. Application au sang et au liquide céphalorachidien (avec L. Thivolle). (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1921, **3**, 226-238).

1922.

14. Microdosage manganimétrique du lactose sur 1 cm^3 ou ou 0 cm^3,1 de lait (avec L. Thivolle) (*Soc. Biol.*, 1922, **86**, 164).

15. Méthode de microdosage manganimétrique du lactose (avec L. Thivolle). (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1922, **4**, 23-42).

16. Méthode de microdosage manganimétrique du lactose. Application au lait (avec L. Thivolle). (*Le Lait*, 1922, **2**, 81-91).

17. *Id.* (suite et fin) (*Le Lait*, 1922, **2**, 164-173).

18. Procédé de caractérisation spécifique de la matière colorante du sang dans l'urine. (*Soc. Biol.*, 1922, **87**, 253).

19. Le cyanure mercurique agent de conservation du taux de l'urée sanguine (avec G. WELTER). (*Soc. Biol.*, 1922, **87**, 586).

20. L'état actuel de la micro-analyse organique, quantitative, pondérale. Les méthodes de Pregl dans son laboratoire de Graz (Autriche). (*Bull. Soc. des Sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, 1922, fasc. IX, 513-520).

21. La molybdomanganimétrie et ses applications. Première partie : Principes. Dosage du cuivre. (avec L. THIVOLLE). (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1922, **4**, 614-622).

1923.

22. Influence du sommeil sur l'élimination des principaux composés azotés (avec A. YOVANOVITCH) (*Soc. Biol.*, 1923, **88**, 456).

23. Sur la caractérisation de l'hémoglobine dans l'urine. Procédé sensible de caractérisation par obtention spécifique de l'hémochromogène. (*Archives des maladies des reins et des organes génitaux-urinaires*, 1923, **1**, 211-214).

24. Microdosage molybdomanganimétrique du fer dans 1 cm³ de sang. (avec L. THIVOLLE). (*Soc. Biol.*, 1923, **88**, 752).

25. Elimination comparée de l'azote total, de l'urée, des acides aminés et de l'ammoniaque pendant la veille et pendant le sommeil. Première partie : Conditions physiologiques (avec A. YOVANOVITCH). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1923, **5**, 348-362).

26. *Id.*, deuxième partie : Inanition totale. (*Bull. Soc. Chim.* Biol., 1923, **5**, 363-371).

27. La valeur du cyanure mercurique comme antiseptique dans les urines (avec A. YOVANOVITCH). (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1923, **5**, 372).

28. La molybdomanganimétrie et ses applications. Deuxième partie : Microdosage du fer. Application au dosage du fer dans le sang (avec L. THIVOLLE). (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1923, **5**, 325-340).

29. Les principes généraux de la molybdomanganimétrie (avec L. Thivolle). (*Bull. Soc. Chim.*, 1923, **33**, 835-840).

30. Microdosage molybdomanganimétrique du cuivre (avec L. Thivolle). (*Bull. Soc. Chim.*, 1923, **33**, 840-844).

31. Microdosage molybdomanganimétrique du fer (avec L. Thivolle). (*Bull. Soc. Chim.*, 1923, **33**, 844-849).

32. Nouvelle méthode de minéralisation totale et de microdosage molybdomanganimétrique du fer des tissus (avec L. Thivolle). (*Soc. Biol.*, 1923, **89**, 587).

33. La molybdomanganimétrie et ses applications. Deuxième partie (suite) : Microdosage du fer dans les tissus (avec L. Thivolle). (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1923, **5**, 782-793).

1924.

34. Préparation et dosage de la méthémoglobine (avec M. Nicloux). (*C. R.*, 1924, **178**, 1757).

35. Sur quelques modes de formation de la méthémoglobine et sur son dosage (avec M. Nicloux). (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1924, **6**, 728-741).

36. La séparation microanalytique du fer et de l'acide phosphorique (avec L. Thivolle). (*Bull. Soc. Chim.* 1924, **35**, 641-644).

1925.

37. Sur l'unité de mesure et le mode de notation de la concentration en ions hydrogène des solutions aqueuses en biologie médicale (avec E. Dérrien). (*Soc. Biol.*, 1925, **92**, 503).

38. Sur l'absence probable d'ammoniaque dans le sang artériel circulant (avec A. Yovanovitch). (*Soc. Biol.*, 1925, **92**, 1406).

39. Sur l'absence probable d'ammoniaque dans le sang veineux circulant (avec A. Yovanovitch). (*Soc. Biol.* 1925, **93**, 271).

40. Influence de la lumière sur le métabolisme azoté (avec A. Yovanovitch). (*Soc. Biol.,* 1925, **93**, 269).

41. Sur la constance de la teneur en fer chez les fœtus à terme d'une même portée (avec L. Thivolle). (*Soc. Biol.,* 1925, **93**, 266).

42. L'injection intra-artérielle et l'endomassage du cœur (avec L. Thivolle). *Soc. Biol.,* 1925, **93**, 267).

43. Influence de l'inanition et de l'ingestion de saccharose sur l'uréoémie (avec A. Yovanovitch). (*Soc. Biol.*. 1925, **93**, 690).

44. Les variations du fer total d'un animal au cours de l'allaitement (avec L. Thivolle). (*Soc. Biol.,* 1925, **93**, 681).

45. Variations des réserves en fer du nouveau né suivant l'espèce (avec L. Thivolle). (*Soc. Biol.,* 1925, **93**, 683).

46. Sur l'élimination quotidienne minima du fer chez le Chien adulte (avec L. Thivolle). (*Soc. Biol.,* 1925, **93**, 685).

47. Sur la teneur du sérum en fer non hémoglobinique et sur sa diminution au cours de l'anémie expérimentale (avec L. Thivolle). (*Soc. Biol.,* 1925, **93**, 687).

48. Détermination de l'intensité de l'hématurie et de l'hémoglobinurie (avec L. Thivolle). (*Soc. Biol.,* 1925, **93**. 689).

49. La molybdomanganimétrie : Nouvelle méthode d'analyse microchimique. Ses principes, ses réactifs, ses possibilités. (avec L. Thivolle). (*Chimie et Industie,* 1925, numéro spécial du 4[e] Congrès de Chimie industrielle, 93-96).

50. Microdosage molybdomanganimétrique des métaux (avec (L. Thivolle). (*Ibid.* 97-101).

51. Microdosage molybdomanganimétrique des sels réducteurs (avec L. Thivolle). (*Ibid.* 102-105).

52. Existe-t-il des sels ammoniacaux dans le sang ? (avec A. Yovanovitch). (*Bull. Soc. Chim. Biol.,* 1925, **7**, 1.044-1.055).

1926.

53. *Chimie Biologique Médicale.* Notions théoriques et guide pour les manipulations de chimie physiologique et de chimie clinique (avec E. Derrien), 1926, 1 vol. 436 p., 46 fig., J. B. Baillière et fils Edit., à Paris.

54. Existe-t-il des sels ammoniacaux dans le sang circulant ? Réponse à J. K. Parnas et A. Kliesiecki. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1926, **8**, 497-500).

55. Sur la préparation du réactif molybdique phosphorique (avec L. Thivolle). (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1926, **8**, 982-983).

56. Les principaux produits gazeux de la combustion dans les foyers domestiques, leur action sur les êtres vivants. Généralités. (*Revue mensuelle de la chambre syndicale des entrepreneurs de maçonnerie, ciments et béton armé de la Ville de Paris et du département de la Seine*, 1926, **3**, 1069-1073).

57. *Id.* II. Les dangers de l'anhydride carbonique. (*Ibid.*, 1140-1145).

58. *Id.* III. La toxicité de l'oxyde de carbone. *Ibid.* 1234-1236).

59. *Id.* IV. La toxicité de l'oxyde de carbone (suite et fin) *Ibid.* 1315-1322).

60. *Id.* V. Conditions, symptômes et thérapeutique de l'intoxication oxycarbonique. (*Ibid.*, 1366-1375).

61. *Id.* VI. Comment éviter les dangers de l'oxyde de carbone et de l'anhydride carbonique. (*Ibid.*, 1431-1435).

1927.

62. Sur la présence dans le sang de deux glucides réducteurs (avec L. Thivolle). (*Soc. Biol.*, 1927, **96**, 994).

63. La répartition des substances glucidiques réductrices entre le plasma et les globules sanguins. Influence des anticoagulants (avec L. Thivolle). (*Soc. Biol.*, 1927, **96**, 997).

64. Recherches expérimentales sur le microdosage des substances glucidiques réductrices du sang (avec L. Thivolle). (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1927, **9**, 353-445).

65. Nouvelle méthode de microdosage molybdomanganimétrique du lactose (avec L. Thivolle). (*Le Lait*, 1927, **7**, 547-555).

1928.

66. Recherches sur le glucide réducteur et hydrolysable du plasma sanguin (avec L. Thivolle). (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1928, **10**, 261-271).

67. L'insuline n'augmente pas la fixation des glucides sanguins par les globules. Réfutation de la notion de glycémine (avec L. Thivolle). (*Soc. Biol.*, 1928, **98**, 847).

68. Le taux du reste de fermentation, test de la valeur d'une méthode de dosage des glucides sanguins (avec L. Thivolle). (*Soc. Biol.*, 1928, **98**, 1218).

69. Remarques à propos du reste de fermentation. (*Soc. Biol.*, 1928, **99**, 863).

70. Action hypoglycémiante de l'acide allylisopropylbarbiturique, son antagonisme avec l'adrénaline (avec L. Thivolle). (*Soc. Biol.*, 1928, **99**, 1977).

71. Sur un dispositif pratique de filtration microanalytique (avec L. Thivolle). (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1928, **10**, 495-500).

72. Amélioration de la technique de défécation mercurielle du sang pour le dosage du glucose (avec L. Thivolle). (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1928, **10**, 581-589).

73. Sur les variations des chiffres de glycémie obtenus, en fonction de la dilution sanguine, après défécation mercurielle du sang (avec L. Thivolle). (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1928, **10**, 1164-1178).

74. Règles pour la détermination d'une glycémie correcte (avec L. Thivolle). (*Le Sang*, 1928, **2**, 209-217).

75. Recherches physiologiques sur les levains minéraux avec G. Schaeffer, E. Le Breton, Ch. Oberling et L. Thivolle). (*Bull. Soc. Hyg. Aliment.*, 1928, **16**, 1-24).

76. Levain à base d'alun. (*Id.*). (*Ibid.*, 49-79).

77. Danger de l'emploi de certains levains minéraux à base d'alun dans l'alimentation humaine (*Id.*). (*Paris-Médical*, 1928, **18**, 411-415).

78. A propos de l'action physiologique des levains minéraux à base d'alun. Réponse aux critiques de E. V. Mac Collum, O. S. Rask et E. Beckert (avec G. Schaeffer, E. Le Breton, Ch. Oberling et L. Thivolle). (*Bull. Soc. Hyg. Aliment.*, 1928, **17**, 3-16).

1929.

79. Identité du taux glucidique dans le plasma vivant et dans le plasma fluoré à 2 p. 1000 (avec L. Thivolle). (*Soc. Biol.*, 1929, **100**, 1196).

80. La perméabilité des hématies aux glucides plasmatiques (avec L. Thivolle). (*Soc.Biol.*, 1929, **100**, 1198).

81. L'action hyperglucidémiante de l'adrénaline (avec L. Thivolle). (*Soc. Biol.*, 1929, **100**, 1200).

82. Les glucides globulaires, réserve des glucides plasmatiques (avec L. Thivolle). (*Soc. Biol.*, 1929, **101**, 171).

83. L'action hypoglucidémiante de l'insuline (avec L. Thivolle). (*Soc. Biol.*, 1929, **101**, 173).

84. Mode d'action qualitative et quantitative de la thyroxine synthétique. Son influence sur la métamorphose des larves d'anoures (avec Max Aron). (*Soc. Biol.*, 1929, **102**, 679).

85. Sur la validité des chiffres de la glucidémie immédiatement réductrice. I. — La valeur d'une méthode de dosage des glucides sanguins (avec L. Thivolle). (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1929, **11**, 146-151).

86. *Id.* II. — La fermentescibilité totale des glucides sanguins. Ses conséquences. (*Ibid.*, 152-158).

87. *Id.* III. — Influence nulle des composés disulfurés et sulfhydrylés sanguins sur le dosage molybdomanganimétrique des glucides. (*Ibid.*, 159-167).

88. Recherches sur la perméabilité des hématies vivantes aux glucides sanguins (avec L. Thivolle). (*Le Sang*, 1929, **3**, 529-549).

89. Le reste de déglucidation du plasma et du sang total par la levure (avec L. Thivolle). (*Le Sang*, 1929, **3**, 625-637).

90. La glucidémie immédiatement réductrice peut-elle être déterminée par la méthode de Hagedorn et Jensen ? Réponse à E. J. Bigwood et A. Vuillot. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1929, **11**, 1212).

91. Sur la validité des chiffres de la glucidémie immédiatement réductrice (avec L. Thivolle). IV. — Le pouvoir réducteur du sang après déprotéinisation par les sels neutres. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1929, **11**, 797).

1930.

92. *Id.* V. — La justification du dosage des glucides sanguins dans le plasma. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1930, **12**, 196-212).

93. *Id.* VI. — La différence de pouvoir réducteur obtenue, par molybdomanganimétrie, entre les filtrats des défécations tungstique et mercurielle du sang est due à un glucide. Seconde preuve. — (*Ibid.*, 264-269).

94. *Id.* VII. *Id.* Troisième preuve. (*Ibid.*, 278-282).

95. *Id.* VIII. Nouvelles recherches sur la justification du dosage des glucides sanguins dans le plasma. (*Ibid.*, 270-277).

96. *Id.* IX. Nouvelles recherches sur le phénomène de la dilution mercurielle (*Ibid.*, 283-298).

97. Action de l'injection de thyroxine synthétique sur la carbonurie et sur l'azoturie (avec L. Thivolle). (*Soc. Biol.*, 1930, **105**, 558).

98. Action de la thyroïdectomie seule et accompagnée d'injections de thyroxine sur la carbonurie et sur l'azoturie (avec L. Thivolle). (*Soc. Biol.*, 1930, **105**, 559).

99. Le tryptophane et l'histidine sont des acides aminés hématogènes (avec L. Thivolle). (*C. R.*, 1930, **191**, 1088).

100. La carence en tryptophane et en histidine envisagée comme pathogénie de la maladie de Biermer. Thérapeutique des anémies par supplémentation de l'organisme en acides aminés hématogènes (avec L. THIVOLLE). (*C. R.* 1930, **191**, 1395).

101. Action hématopoïétique du tryptophane (avec L. THIVOLLE). (*Soc. Biol.*, 1930, **105**, 965).

102. Action hématopoïétique de l'histidine (avec L. THIVOLLE). (*Soc. Biol.*, 1930, **105**, 967).

103. Action hématopoïétique d'un mélange équilibré de tryptophane et d'histidine (avec L. THIVOLLE). (*Soc. Biol.*, 1930, **105**, 969).

104. Recherches expérimentales sur les processus chimiques de l'hématopoïèse et sur la pathogénie des anémies (avec L. THIVOLLE). (*Le Sang*, 1930, **4**, 658-730).

105. L'anémie pernicieuse de Biermer envisagée comme maladie par carence en tryptophane et en histidine. Traitement des anémies par supplément de ces acides aminés (avec L. THIVOLLE). (*Bull. Acad. Méd.*, 1930, **104**).

1931.

106. Le tryptophane et l'histidine sont des anabolites (avec L. THIVOLLE). (*C. R.*, 1931, **192**, 63).

107. Action hématopoïétique nulle de la lysine, de la leucine et de la phénylalanine (avec L. THIVOLLE). (*Soc. Biol.*, 1931, **106**, 215).

108. Action anémiante de la carence en tryptophane et en histidine (avec L. THIVOLLE). (*Soc. Biol.*, 1931, **106**, 217).

109. Rôles pathogénique et thérapeutique du tryptophane et de l'histidine dans l'anémie pernicieuse essentielle (avec L. THIVOLLE). *Soc. Biol.* 1931, **106**, 219).

110. Influence exercée par la supplémentation en tryptophane sur le poids, la carbonurie et l'azoturie de l'animal adulte (avec L. THIVOLLE). (*Soc. Biol.*, 1931, **106**, 590).

111. Influence exercée par la supplémentation en histidine sur le poids, la carbonurie et l'azoturie de l'animal adulte (avec L. THIVOLLE). (*Soc. Biol.*, 1931, **106**, 592).

112. Influence exercée par la supplémentation simultanée en tryptophane et en histidine sur le poids, la carbonurie et l'azoturie de l'animal adulte (avec L. THIVOLLE). (*Soc. Biol.*, 1931, **106**, 594).

113. Notice nécrologique sur E. DERRIEN. (*Bull. Soc. Chim. Biol*, 1931, **13**, 555-570).

114. *Chimie Biologique Médicale*. Notions théoriques et Guide pour les manipulations de chimie physiologique et de chimie clinique. 3e Edition (avec E. DERRIEN) (in memorian), 1931, 1 vol., 456 p., 48 fig., J. BAILLIÈRE et Fils Edit. à Paris.

1932.

115. Sur la fixité du rapport entre le fer et la capacité respiratoire maxima (déterminée par CO) dans le sang normal et dans le sang anémique (avec L. THIVOLLE). (*Soc. Biol.*, 1932, **108**, 1190).

116. Sur le dosage exact de l'hémoglobine dans le sang normal et dans le sang anémique (avec L. THIVOLLE). (*Le Sang.*, 1932, **6**, 207-213).

117. Bilan du fer chez le Chien normal (avec L. THIVOLLE). (*Soc. Biol.*, 1932, **109**, 909).

118. Bilan du fer chez le Chien rendu anémique par saignées répétées (avec L. THIVOLLE). (*Soc. Biol.*, 1932, **109**, 911).

119. Elimination du fer et anémie expérimentale (avec L. THIVOLLE). (*Le Sang.*, 1932, **6**, 691-695).

120. Les matériaux organiques de l'hématopoïèse (*Science Médicale pratique*, 1932, **7**, Nouvelle série n° 16, 766-772).

121. La ration minérale (*Strasbourg Médical*, 1932, **92**, 117-124).

122. Les Vitamines. (*Strasbourg Médical*, 1932, **92**, 161-168.

1933.

123. Recherches expérimentales sur la thérapeutique de de l'anémie grave par carence martiale et notamment par hémorragie : I. Sur l'absorption et l'utilisation hématopoïétique comparées du perchlorure, du caséinate et du sulfocyanate de fer (avec L. Thivolle). (*Le Sang*, 1933, **7**, 209-255).

124. *Id.* II. Action du caséinate de cuivre ajouté au caséinate de fer (avec L. Thivolle). (*Le Sang*, 1933, **7**, 341-353).

125. *Id.* III. Action du tryptophane et de l'histidine seuls, associés au caséinate de fer et associés aux caséinates de fer et de cuivre (avec L. Thivolle). (*Le Sang*, 1933, **7**, 455-478).

126. *Id.* IV. Anémie grave chez un vagabond. Amélioration par alimentation normale. Guérison stable par ingestion de caséinate de fer et de caséinate de cuivre, (avec P. Merklen et R. Waitz). (*Le Sang*, 1933, **7**, 479-486).

127. *Id.* V. Préparation extemporanée des caséinates de fer et de cuivre (avec L. Thivolle). (*Le Sang*, 1933, **7**, 803-806).

1934.

(A paraître dans *Le Sang*).

128. *Id.* VI. Action de la transfusion sanguine au sang citraté (avec L. Thivolle).

129. *Id.* VII. Le problème du donneur de sang (avec L. Thivolle).

130. *Id.* VIII. La disparition des réserves martiales au cours de l'anémie et sa reconstitution thérapeutique (avec L. Thivolle).

(A paraître dans la *Science Médicale pratique*).

131. Les quatre facteurs de l'hématopoïèse.

132. Les processus chimiques du tissu musculaire strié. (Conférence faite devant les candidats à l'Internat de Strasbourg. A paraître ultérieurement).

ANALYSE SUCCINCTE DES TRAVAUX.

Ils seront groupés dans les chapitres suivants :

I. — Liaison biopathologique de l'eau et de l'axonge eholestérolée.

II. — La molybdomanganimétrie et ses applications analytiques quantitatives.

III. — La glucidémie immédiatement réduetriee.

IV. — Métabolisme du fer.

V. — Processus biochimiques de l'hématopoïèse : les « aeides aminés hématogènes ».

VI. — Thérapeutique des anémies.

VII. — Influenee des « anabolites » sur le métabolisme du earbone et de l'azote.

VIII. — Recherehes sur les levains minéraux.

IX. — L'ammoniémie.

X. — Métabolisme azoté du sommeil.

XI. — Thyroxine et thyroïde.

XII. — Enseignement et vulgarisation.

XIII. — Teehniques bioehimiques. Divers. Thèses.

Les numéros mis en tête de ehaque chapitre renvoient à ceux de la liste ehronologique des publications.

CHAPITRE PREMIER.

Liaison biopathologique de l'eau et de l'axonge cholestérolée.

(Nos 3, 4, 5, 9).

Ces recherches ont leur origine dans les trois groupes de faits suivants :

a) Braun, puis Unna, s'aperçoivent que la graisse de laine ou suintine peut incorporer par agitation mécanique d'importantes quantités d'eau. Lipschütz démontre qu'il en est ainsi à cause de la richesse de cette graisse en cholestérol libre, et surtout en oxycholestérol.

b) Mayer et Schaeffer, dans leurs classiques expériences de 1913, établissent que la teneur en eau d'un tissu est en relation directe avec son rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{acides gras}}$ ou coefficient lipocytique. Bien plus, la quantité d'eau que peut fixer un tissu mort plongé dans l'eau distillée (eau d'imbibition) est — sauf pour le muscle — proportionnelle à son coefficient lipocytique. Lorsque les tissus sont plongés dans des solutions salines de concentration croissante, l'imbibition dépend en grande partie de leur coefficient lipocytique. Enfin la nature de la solution saline influe sur l'imbibition des tissus.

c) ACHARD, RIBOT et LEBLANC notent que ce coefficient, déterminé dans le sang, s'élève toujours, chez l'homme dans les cas d'œdèmes pour atteindre, lorsque ceux-ci sont devenus « irréductibles » par les moyens thérapeutiques usuels, une valeur (0,6 ou $\frac{60}{100}$) sensiblement double de la valeur normale

L'hypothèse de départ est de tâcher de retrouver *in vitro*, les faits biologiques et pathologiques ci-dessus exposés.

La méthode utilisée est simple : On fait dissoudre à chaud, dans une quantité fixe d'axonge, des quantités croissantes de cholestérol pur. Ce qui constitue un schéma de coefficient lipocytique. Cette axonge cholestérolée est triturée dans un mortier, à une température voisine de celle du corps, avec de l'eau distillée puis avec diverses solutions de cristalloïdes, jusqu'à refus d'incorporation de liquide. L'augmentation de poids est enfin déterminée. De tels mélanges intimes d'eau, de cholestérol et d'axonge reçoivent le nom d'*hydrophilats*. Les conclusions de ce premier groupe d'expériences peuvent être schématiquement formulées comme suit :

Avec de l'eau distillée, entre 10 et 50 g. de cholestérol pour 100 g. d'axonge, la quantité d'eau fixée croît presque linéairement et passe de 124 g. à 375 g., puis baisse pour des pourcentages plus élevés de cholestérol.

Avec des solutions de NaCl, l'absorption d'eau diminue quand la concentration de la solution et le pourcentage de cholestérol augmentent.

Ainsi pour des pourcentages de cholestérol de 40, 50 et 60 la quantité de liquide incorporé est de 254, 216, 214 avec de l'eau salée à 9 p. 1000 et de 180, 126, 124 avec de l'eau salée à 18 p. 1.000.

L'influence du cathion dissous se montre restrictive dans le cas du calcium.

Si, pour se rapprocher le plus possible des conditions physiologiques, on met en œuvre un liquide — tel le sérum de Fleig — renfermant les principaux cristalloïdes du plasma sanguin, on constate que l'hydrophilie de l'axonge cholestérolée augmente en même temps que le pourcentage de cholestérol. Quand celui-ci atteint un taux de 60 p.100, nettement pathologique, on obtient une émulsion stable.

Les faits physio-pathologiques établis antérieurement à ces recherches se peuvent donc retrouver, au moins en valeur relative, sur de la simple axonge cholestérolée. Il était donc légitime de considérer l'hydrophilat obtenu avec du sérum de Fleig comme un schéma, *in vitro*, d'un œdème irréductible et d'en étudier la démolition avec l'espoir d'arriver ainsi à une thérapeutique active.

Mais d'autres faits ont été d'abord enregistrés.

L'émulsion obtenue avec du sérum de Fleig est conditionnée par le bicarbonate de soude qu'il renferme. En effet *a*) du sérum de Fleig sans bicarbonate ne donne plus d'émulsion *b*) une solution isotonique de bicarbonate de soude donne l'émulsion dès le taux de 40 de cholestérol pour 100 d'axonge (qui représente le schéma d'un coëfficient lipocytique sanguin normal).

Ces faits s'appliquent à la pathogénie des œdèmes par ingestion excessive de bicarbonate de soude et permettent d'en comprendre les caractères essentiels.

D'autres œdèmes ressortissent peut-être au mécanisme de l'hydrophilie, qui viendrait se superposer ainsi aux classiques phénomènes d'osmose. En effet :

a) Du sérum de Fleig à 9 p. 1000 de NaCl (reproduction grossière d'un plasma sanguin au cours d'une rétention chlorurée) est absorbé en plus grande quantité que du sérum normal à 6 p. 1000 de NaCl.

b) Une solution isotonique renfermant 4 p. 1000 d'urée présente une importante diminution d'absorption par rapport à la même solution sans adjonction d'urée.

Ces derniers faits tendent, dans le domaine de l'hydrophilie des glycérides cholestérolés, à confirmer les vues de Widal sur les néphrites hydropigènes et urémigènes.

c) Une solution isotonique, rendue hypertonique par adjonction de glucose, donne une émulsion dès le taux de 50 p. 100 de cholestérol.

C'est peut être par ce mécanisme que se peuvent concevoir l'œdème aigu du poumon (tissu à coefficient lipocytique élevé) au cours d'injections glucosées hypertoniques et la lipémie de certains diabétiques.

La démolition des hydrophilats est facile à constater. Si l'on incorpore dans l'axonge cholestérolée du rouge Soudan III, on obtient avec du sérum de Fleig, un hydrophilat rouge, mais par ailleurs identique à celui qui n'est pas coloré. Au microscope une telle préparation apparait comme un inextricable enchevêtrement de sphérules roses (graisse cholestérolée) et très réfringents (eau) En cas de démolition, on assiste à la séparation explosive des deux groupes de sphérules.

Or, des substances chimiques extrêmement diverses ont le pouvoir d'effectuer une telle séparation. Elles sont toutes caractérisées par le fait que leur *constante diélectrique* est inférieure à 20, celle de l'eau étant de 65.

Avec des substances à constante diélectrique supérieure à 65, la « philië » augmente par rapport à celle de l'eau.

L'interprétation de ces faits, constatés en 1919, est encore tout entière à trouver.

Parmi les substances démolissantes, il en est, comme l'éther, l'essence de thérébenthine ou d'eucalyptus, qui sont peu ou pas toxiques.

Une thérapeutique des œdèmes irréductibles, basée sur l'ensemble de ces constatations *in vitro*, doit comprendre :

1° *Un régime ;* acholestérolé, riche en huile et en protéides, pauvre en NaCl mais comportant du calcium assimilable à l'état de $CaCl^2$ (ou ce dernier sel).

2° *Un traitement* comportant *a)* des injections d'huile dans l'œdème (pour diluer le coefficient lipocytique) suivies d'injections d'éther *b)* l'ingestion de capsules d'essence de thérébentine ou d'eucalyptus.

L'application de ces vues à un cas de gros œdème du pied et de la jambe sans lésion cardiaque ni rénale a été suivie, en quelques semaines, d'une disparition complète des troubles initiaux. Malheureusement cette observation est restée isolée.

CHAPITRE II.

La molybdomanganimétrie et ses applications analytiques quantitatives.

(Nos 11, 12, 13, 14, 15, 16. 17, 21, 24, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 36, 48, 49, 50, 51, 55 64, 65, 72, 115, 116, 124).

Le nom de molybdomanganimétrie a été donné à une nouvelle méthode de dosàge volumétrique de certains corps réducteurs.

Une telle méthode, essentiellement microchimique, est née de l'impérieuse nécessité où se trouvent les expérimentateurs biochimistes de limiter autant que possible la prise d'une humeur quelconque, de manière à pouvoir répéter fréquemment cette prise, sans danger ni perturbation pour l'organisme. Ainsi des analyses en série permettent de suivre pas à pas un phénomène déterminé et de l'enregistrer avec le maximum de fidélité.

En outre le labeur chimique à l'échelle microanalytique, — sur des quantités de substances inférieures au milligramme — devient d'une étonnante facilité lorsque l'esprit et la main se sont accoutumés à mettre en œuvre d'aussi minimes quantités de substances. L'obtention quantitative d'un précipité qui, en macrochimie, demande parfois des jours, se réalise en microchimie en quelques minutes, ou au maximum en quelques heures. Telle réaction encore mal con-

nue comme la réduction du glucose par un émétique cuivrique en solution alcaline, donne, avec quelques dixièmes de milligramme, un rendement en Cu^2O relativement plus élevé qu'avec 100 mg. de cet ose. Il est inutile de multiplier ces exemples à l'heure où toute la biochimie est devenue microanalytique et où chacun sent que le progrès de demain est lié à un nouvel affinement des méthodes analytiques actuelles, comme en pourrait apporter par exemple une submicrochimie qui serait à l'échelle du millième de milligramme.

La molybdomanganimétrie repose sur les principes généraux suivants :

Lorsque à une solution incolore d'anhydride molybdique MoO^3 on ajoute un corps réducteur, ce dernier passe à son maximum d'oxydation en empruntant son oxygène à MoO^3.

MoO^3 est donc réduit. Il passe à l'etat de sous-oxydes, intensément colorés en bleu et dont le plus important paraît être le bioxyde de molybdène MoO^2.

En prenant l'exemple concret du fer, cette première réaction peut s'écrire schématiquement de la façon suivante :

$$2\ Fe + 3\,MoO^3 = Fe^2O^3 + 3\ MoO^2.$$

Une telle réaction est strictement quantitative.

Si, à ce sous-oxyde bleu (et stable à l'égard de l'air pendant des heures) on ajoute, goutte à goutte, en milieu phosphorique, une solution étendue de permanganate de potasse, le sous-oxyde est oxydé et repasse à l'état de MoO^3 incolore. La disparition totale de la couleur bleue indique la fin de la réaction.

Comme en manganimétrie ordinaire, 2 molécules de permanganate de potasse interviennent en libérant 5 atomes d'oxygène. Cette seconde réaction, rigoureuse-

ment quantitative elle aussi, est objectivée par l'équation suivante :

$$5\ MoO^2 + 2\ MnO^4K + 5\ PO^4H^3 = 2\ (PO^4H^2)^2Mn + PO^4K^2H + 3\ H^2O + 5\ MoO^3.$$

En gardant toujours le cas concret du fer, on voit qu'en somme le fait important est celui de son oxydation :

$$2\ Fe + O^3 = Fe^2O^3.$$

L'oxygène étant en définitive apporté par le permanganate (à raison de 5 atomes d'oxygène pour 2 molécules de permanganate) et l'anhydride molybdique n'étant qu'un intermédiaire momentané qui se retrouve inchangé à la fin de la réaction.

Ainsi donc la molybdomanganimétrie mesure des déplacements d'oxygène.

Cette mesure s'effectue avec une précision absolue, et si, en fait, l'application de la molybdomanganimétrie au dosage des corps qui seront énumérés ci-dessous, se solde par une erreur relative de l'ordre de 1 à 3 p. 100 par rapport à la quantité de substance mise en œuvre, ce n'est aucune des deux réactions précédentes qu'il convient d'incriminer.

Deux solutions suffisent à la molybdomanganimétrie : le réactif molybdique phosphorique et une solution de permanganate à 0 g.,08 p. 1000 dont le titre exact est facile à déterminer grâce à une solution de sel de Mohr dont un volume connu réduit quelques cm³ de réactif.

Ces principes généraux ont été appliqués aux dosages suivants :

Cuivre métallique.

Sucres réducteurs par l'intermédiaire du sous-oxyde de cuivre.

Sels ferreux.

Fer métallique (avec application au dosage exact de l'hémoglobine).

Le dosage du sous-oxyde de cuivre et des sels ferreux est aisé en manganimétrie ordinaire et la molybdomanganimétrie permet seulement — c'est il est vrai un avantage appréciable — de l'effectuer avec précision à l'échelle microanalytique. En ce qui concerne le dosage volumétrique direct des métaux, comme le fer et le cuivre, la molybdomanganimétrie apporte des possibilités entièrement nouvelles. La seule difficulté est d'obtenir ces métaux à l'état pur et suffisamment divisés pour que la dissolution dans le réactif molybdique soit aisée en milieu phosphorique et pour que la production de bleu de molybdène se fasse quantitativement, sans dégagement d'hydrogène. Ces conditions remplies, les métaux susceptibles de s'oxyder sont *à priori*, dosables par molybdomanganimétrie. Seuls les dosages du cuivre et du fer ont été mis au point à cause de leur intérêt biologique.

I. — Dosage du cuivre métallique.

Deux solutions du problème ont été apportées :

1° La séparation du cuivre est faite par microélectrolyse selon Pregl. La cathode est constituée par un cylindre en toile de platine. L'anode est un fil de platine dans l'axe de la cathode. Le bain d'électrolyse est constitué par 5 cm^3 de la solution cuprique acidifiée par $SO^4H^2 + NO^3H$. L'électrolyse dure 10 minutes avec 0,3 à 0,5 ampère.

La cathode est lavée à l'eau puis plongée dans le réactif molybdique.

Le bleu instantanément apparu est titré au permanganate.

1 mg. de cuivre donne environ 13 cm^3,3 de permanganate à 0,08 p. 1000.

Le dosage de 0 mg.,1 est donc encore possible avec la microburette.

Sur ces principes R. GUILLEMET a résolu le problème du dosage de quelques centièmes de milligrammes de cuivre grâce à une série de perfectionnements qui lui permettent une excellente approximation. L'intéressant problème du métabolisme du cuivre peut dès lors être abordé dans tous les cas.

2° La séparation du cuivre est faite par l'α-nitroso-β-naphtol. On obtient un volumineux précipité qui est récolté sur un filtre, introduit dans une nacelle en platine, puis incinéré dans un micro-four à moufle de PREGL. On obtient ainsi de l'oxyde cuivrique qui est ensuite réduit en cuivre métallique, à chaud, dans un courant d'hydrogène. Ce cuivre est enfin dissous dans le réactif molybdique et le bleu apparu est dosé au permanganate.

Dans les deux cas, l'erreur relative, pour des quantités de cuivre égales ou inférieures au mg., est de 1 à 2 p. 100.

II. — Dosage des sucres réducteurs par l'intermédiaire du sous-oxyde de cuivre.

En molybdomanganimétrie le dosage du sous-oxyde de cuivre ne souffre aucune difficulté. Il suffit de le mettre en présence du réactif molybdique phosphorique. Instantanément le bleu de molybdène apparaît cependant que Cu^2O se transforme en CuO et le permanganate permet d'apprécier exactement le déplacement d'oxygène ainsi réalisé.

En principe donc, le dosage d'un sucre réducteur est extrêmement aisé. On part d'une liqueur de Fehling quelconque, on la fait réagir à chaud avec une solution du sucre réducteur envisagé : du Cu^2O apparaît. Du dosage de ce Cu^2O on déduit la quantité de sucre.

Cette apparente simplicité fit publier en 1921 et 1922 une microméthode de dosage du glucose et du lactose

dans laquelle le sous-oxyde de cuivre formé était enrobé dans un précipité de carbonate de magnésie, centrifugé, lavé et enfin dissous dans le réactif molybdique.

A condition d'employer un témoin à chaque opération analytique et de ne pas être très exigeant sur la qualité du virage obtenu sous l'influence du permanganate, cette méthode donnait des résultats satisfaisants, avec une quantité de solution de MnO^4K de l'ordre de 10 cm³ pour 1 mg. de glucose.

En fait, cette manière de procéder masquait de graves difficultés qu'une longue étude, à laquelle furent consacrées les années 1925 à 1927, permit de mettre en évidence et par conséquent de corriger, au prix d'environ dix mille résultats expérimentaux négatifs. Voici la liste des faits auxquels il vient d'être fait allusion :

A) Une liqueur de Fehling à base de sel de Seignette donne toujours une « autoréduction » c'est-à-dire que, chauffée en absence de sucre réducteur, elle laisse apparaître du Cu^2O. On peut, sinon annihiler complètement, du moins rendre vraiment négligeable cette autoréduction en partant de tartrate acide de potasse qu'on dissout et qu'on garde dans une solution acidifiée par une quantité connue de SO^4H^2 titré. Le sulfate de cuivre est ajouté à cette liqueur. Il suffira au moment de l'emploi d'alcaliniser cette solution cupro-tartrique pour obtenir un réactif vraiment apte au microdosage d'un sucre réducteur.

B) La nature de cet alcalin est loin d'être indifférente. Avec une base forte, soude ou potasse, le rendement en Cu^2O est inférieur à celui obtenu par le carbonate correspondant à alcalinité titrimétrique égale. C'est donc que du sucre est détruit par la base en plus grande quantité que par le carbonate.

C) La quantité de carbonate ne laisse pas à son tour d'intervenir. Les rendements en Cu^2O obtenus avec un

tel alcalin à partir de glucose se traduisent toujours, lorsqu'ils sont portés en courbe, par une droite. Pour que celle-ci passe par le zéro des coordonnées, pour que, par conséquent, la quantité de Cu^2O obtenue soit et reste proportionnelle à la quantité croissante de glucose mis en œuvre, il convient que la quantité de carbonate ne soit pas trop élevée. Faute de quoi du sucre est détruit.

D) La réduction du glucose s'accompagne de l'apparition, à partir des acides alcools tartrique et malique, d'une substance réductrice indéterminée qui donne du bleu de molybdène pour son propre compte. C'est elle qui est responsable du rebleuissement en fin de virage (et de l'insécurité de celui-ci) dans la méthode de 1921.

Les acides lactique et citrique n'ont plus un tel inconvénient. Mais la quantité de sous-oxyde obtenue est très faible et ne double plus lorsque double la quantité de sucre mise en œuvre.

Un dosage correct de sucre réducteur comporte donc la séparation du Cu^2O et de la liqueur dans laquelle il a pris naissance.

Mais ici on se heurte à une nouvelle difficulté.

E) Un tel sous-oxyde, obtenu à partir d'une quantité de sucre réducteur inférieure à 1 mg. est extrêmement oxydable à l'air. C'est la raison pour laquelle, dans la méthode de 1921, il fallait à chaque opération se servir d'un témoin car deux opérations successives ne donnaient jamais le même rendement en Cu^2O et par conséquent en permanganate. Une telle difficulté fut surmontée en faisant floculer le Cu^2O grâce à du sulfate de potasse et aussi grâce à un séjour de 20 minutes au bain-marie, du tube dans lequel se poursuit la réduction. Dans ces conditions le sous-oxyde peut être impunément soumis à l'action de l'air ou même de l'oxygène. Seule l'eau, qui le mettrait en suspension et le diviserait à nouveau, lui est préjudiciable.

Au total le Fehling microanalytique auquel ont conduit ces recherches se présente en trois solutions dont voici la formule :

Solution A.

Dissoudre dans 800 cm³ de SO^4H^2 N 50 g. de tartrate acide de potasse. Ajouter sulfate de cuivre cristallisé 25 g. dissous dans environ 80 cm³ d'eau. Compléter avec de l'eau distillée à 1.000 cm³.

Solution B.

Sulfate de potasse pur à 80 g. p. 1.000.

Solution C.

Carbonate de potasse pur et sec à 280 g. p. 1.000.

On mélange, au moment de l'emploi, un volume de chacune de ces solutions. L'emploi d'une telle liqueur permet d'avoir le rendement en Cu^2O le plus élevé qu'on ait encore enregistré (33 p. 100 en plus qu'avec le réactif utilisé par G. Bertrand et près de 50 p. 100 en plus que dans la méthode de 1921), cependant que toute une série de substances biologiques, réductrices mais non glucidiques, le laissent complètement inattaqué.

Pour récolter le sous-oxyde, fut imaginé un appareil à filtration automatique essentiellement composé d'un petit tube portant un treillis de platine sur lequel est déposée une couche filtrante d'amiante. Une trompe à eau produit l'aspiration dont un flacon de garde muni d'un robinet permet à volonté de régler l'intensité. Un essorage soigneux par un courant d'air permet la séparation du sous-oxyde et de la substance réductrice inconnue.

Basée sur cette série de faits, la méthode proposée en 1927 permet de doser des quantités de glucose comprises entre 0 mg.,05 et 1 mg.,25 avec une approximation presque toujours inférieure à 1 p. 100. La proportionnalité est

rigoureuse entre ces deux limites. Un nombre quelconque de dosages peut être mis simultanément en œuvre. Le rendement en Cu^2O est toujours identique à lui-même, d'où suppression du témoin. On peut, tant sont visibles et aisés les différents temps du dosage, faire plus de 50 déterminations dans une après-midi.

Le dosage du lactose s'effectue dans des conditions identiques sans aucune modification de la technique.

Entre les mains d'autres expérimentateurs, d'autres sucres ont été dosés avec une excellente approximation, notamment le maltose par Guillemet et Schell.

III. — **Dosage des sels ferreux**

Une solution de sels ferriques renfermant 1 à 5 mg. de fer est additionnée de 1 à 2 cm³ d'acide phosphorique pur à 40° B. puis portée à une ébullition franche et maintenue 10 minutes en présence de tournure de cuivre décapée. On refroidit, on filtre sur une plaque de Büchner garnie d'une rondelle de papier filtre, en recevant le filtrat dans du réactif molybdique phosphorique. Le bleu apparu est dosé au permanganate.

La réduction des sels ferriques par le cuivre avait été décrite par Fuchs en 1870. Mais le fait nouveau est celui de la stabilisation des sels ferreux par l'acide phosphorique Ils sont ainsi, pour plusieurs jours, soustraits à l'action de l'oxygène atmosphérique. La solution étalon de la molybdomanganimétrie, à base de sel de Mohr, se peut conserver intacte pendant une semaine grâce à l'adjonction d'une petite quantité d'acide phosphorique. Cette action antioxygène n'est pas encore expliquée.

Ultérieurement Fleury et Marque ont perfectionné cette méthode en substituant l'action réductrice du mercure à froid à celle du cuivre à l'ébullition. Ils l'ont rendue d'application commode pour le dosage du fer du sang.

Avec les sels ferreux le déplacement d'oxygène est indiqué par l'équation :

$$2\ FeO + O = Fe^2O^3$$

tandis qu'avec le fer lui-même on a

$$2\ Fe + 3\ O = Fe^2O^3$$

donc un rendement triplé. C'est, outre l'intérêt biologique qui s'y attache, la raison pour laquelle fut étudié le :

IV. — **Dosage du fer métallique.**

Le principe sur lequel fut réalisé ce dosage est celui indiqué, en 1885, par Ilinski et Knorre. Il repose sur la formation d'un complexe lorsque, dans des conditions convenables, une solution d'un sel de fer est mise en présence d'une solution acétique d'α-nitroso-β-naphtol. Ce complexe a pour formule $(C^{10}H^6ONO)^2\ Fe$, dans le cas d'un sel ferreux. En microchimie, à froid et à $pH = 5{,}0$, la formation quantitative de ce complexe est pratiquement instantanée. En macrochimie elle demande 24 heures.

Le complexe, enrobé dans un excès de nitroso-β-naphtol, est récolté sur un filtre sans cendres, introduit dans une nacelle de platine et incinéré au microfour à moufle de Pregl. Cet oxyde est ensuite réduit à chaud dans un courant d'hydrogène, lent, pur, et sec. On attend le refroidissement. On dissout enfin dans le réactif molybdique. Du bleu de molybdène apparait, qu'on titre au permanganate.

En fait, ces principes si simples se heurtent, surtout pour le biochimiste, à de graves difficultés.

Tout d'abord le produit d'incinération d'une humeur, d'un tissu ou d'un excrétum quelconques contient d'importantes quantités d'acide phosphorique à côté, le plus souvent, de

traces de fer. Il fallait donc résoudre le problème de la séparation quantitative d'une partie de fer en présence de plusieurs milliers de parties d'acide phosphorique. Faute d'une telle séparation, Fer et PO^4H^3 précipitent ensemble et quand on croit, à la fin d'un dosage, avoir du fer réduit, on se trouve en réalité devant un mélange de fer et de phosphate ferreux qui ne donne plus qu'un volume de permanganate inférieur à celui qu'on espérait. La solution originale d'un tel problème a été apportée. En milieu rendu réducteur par l'hydrosulfite de soude, le fer précipite quantitativement par le nitroso-β-naphtol, à l'exclusion de l'acide phosphorique, quelles que soient les quantités relatives des deux corps mises en présence. Un lavage ultérieur du complexe ferro-nitroso-β-naphtol par de l'acide acétique à 35 p. 100 (dans lequel le complexe est insoluble), puis par de l'eau, enlève les dernières traces de PO^4H^3 qui auraient pu être adsorbées. On obtient donc en définitive un fer réduit irréprochable.

La seconde difficulté est que le nitroso-β-naphtol précipite d'autres métaux que le fer, notamment le cuivre, le cobalt et le nickel.

En biochimie, les proportions de fer et de ces divers métaux sont le plus souvent telles qu'un dosage global n'affecte le chiffre du fer que d'une erreur portant sur la seconde ou même la troisième décimale, donc négligeable.

Mais il s'est trouvé un cas, sur lequel on reviendra dans le chapitre VI, où a dûe être réalisée la séparation quantitative du fer et du cuivre. Cette séparation a été obtenue grâce à l'emploi de l'hydrosulfite de soude qui, à $pH = 5$ et à chaud, précipite complètement le cuivre sous forme d'un mélange de Cu^2O et de Cu^2S, tandis que le fer reste intégralement en solution.

La troisième difficulté a trait à la dissolution du fer réduit dans le réactif molybdique phosphorique. Toutes les opérations du dosage étant conduites avec le maximum

de rigueur, l'emploi du réactif ordinaire donne une erreur constante de 25 p. 100. Un examen attentif a permis de constater que cette erreur provient du dégagement d'hydrogène produit par la dissolution du fer dans le réactif. Après de longs tâtonnements, il a été remédié à cet inconvénient majeur en introduisant du cuivre dans le réactif molybdique phosphorique.

L'emploi d'un tel réactif cuivré permet de retrouver, à 1 ou 2 p. 100 près, la quantité de fer dont on était parti.

Des milliers de dosages, pratiqués dans les conditions les plus diverses avec une telle méthode, permettent d'en affirmer la précision et la sécurité.

Carlier et Delaville ont réalisé un excellent dosage du potassium, par l'intermédiaire du cobalt, en mettant à profit les données ci-dessus exposées pour le fer.

L'étude du métabolisme martial et des anémies, en vue duquel cette méthode a été réalisée, nécessitait la mise au point d'une technique rapide et commode d'incinération des humeurs, tissus et excréta de l'organisme. Cette technique a été décrite sous le nom *d'incinération nitrico-magnésienne*. Elle comporte la dissolution dans de l'acide nitrique concentré, exempt de fer, puis l'incinération, à basse température, en présence de nitrate de magnésie qui agit comme catalyseur. Grâce à cette technique la teneur en fer des différents tissus d'un animal de plusieurs kilogrammes a pu être déterminée dans les conditions expérimentales les plus diverses.

Application du dosage du fer à celui de l'hémoglobine sanguine.

Le dosage du fer total sanguin se confond pratiquement avec celui du fer hémoglobinique. Il est aisé et précis grâce à la micro-méthode qui vient d'être décrite. Mais de nouvelles recherches étaient nécessaires pour savoir

si la relation établie sur du sang normal par PETERS et par FONTÈS et THIVOLLE entre la quantité totale d'hémoglobine, le fer et la capacité respiratoire se retrouvait dans tous les cas.

Les résultats obtenus dans le laboratoire de G. SCHAEFFER ont en effet démontré que dans différents cas d'anémie, l'hémoglobine est anormale. Mais des recherches personnelles ont prouvé que cette anomalie ne touche pas aux relations entre le fer et la capacité respiratoire d'une part et la molécule globale du chromoprotéide sanguin d'autre part Dans tous les cas possibles, la quantité de fer trouvée par cm^3 de sang donne, lorsqu'elle est multipliée par 30, la quantité totale d'hémoglobine en grammes p. 100 cm^3 de sang. D'autre part cette même quantité de fer, multipliée par le coefficient 40, donne la capacité respiratoire du sang étudié. Ce dernier produit, multiplié par le coefficient 5, exprime en p. 100 la quantité d'hémoglobine sanguine.

Si, par exemple, la quantité de fer trouvée par cm^3 de sang est de 0 mg.,50, l'hémoglobinémie sera de $0,50 \times 30 = 15$ g.,la capacité respiratoire : $0,5 \times 40 = 20$ et Hb p. 100 $20 \times 5 = 100$ p. 100.

Une telle détermination comporte une erreur relative de 1 à 2 p. 100.

L'emploi du colorimètre de Sahli, au contraire, s'est révélé comme très infidèle. Pour un sang normal, l'erreur moyenne déterminée sur 25 cas est de $\pm$ 12 p. 100. Pour un sang anémique cette même erreur, déterminée sur 38 cas, est de -10 à $+22$ p. 100 mais peut atteindre 120 p. 100.

Un élémentaire souci d'approximations meilleures devrait donc faire substituer le dosage de l'hémoglobine par le fer à celui pratiqué couramment par voie colorimétrique.

La détermination de l'intensité de l'hémoglobinurie peut également se déduire d'un dosage du fer total urinaire.

Dans les chapitres qui vont suivre, seront exposés succintement certains résultats biochimiques, médicaux et thérapeutiques obtenus grâce à la mise en œuvre de ces méthodes rigoureuses.

Leur élaboration était non un but, mais un moyen d'investigation de l'immense domaine bio-pathologique.

CHAPITRE III.

La Glucidémie immédiatement réductrice.

Nos 62, 63, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 74, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96.

Cette série de publications fut une tentative de clarification et de mise en ordre de la question extrêmement controversée de la « glycémie ».

La controverse était dûe à l'intrication presque toujours méconnue de deux ordres de phénomènes ressortissant l'un au réactif de défécation du sang utilisé, l'autre au réactif de réduction mis en œuvre. Aussi le premier point abordé fut-il d'imaginer ce qui fut nommé « *le test de la valeur d'une méthode de dosage des glucides sanguins* ».

Ce test s'énonce de la manière suivante :

Priver complètement et exclusivement le sang de ses glucides, faire toutes les opérations du dosage en mettant en œuvre une quantité de sang très supérieure à la normale et trouver « un reste de déglucidation » rigoureusement nul. Puis ajouter du glucose en quantité connue à ce sang déglucidé et le retrouver avec le maximum de précision possible.

Si une méthode satisfait à ce test, c'est de toute évidence que :

A) Son réactif de réduction sera insensible à l'action des composés sanguins libres réducteurs mais non glucidiques même dans les conditions les plus nettement pathologiques.

B) Son réactif de défécation ne fera pas apparaître artificiellement à partir des différents constituants sanguins des groupements réducteurs dissimulés.

C) Elle sera précise et fidèle.

Elle pourra donc être utilisée en toute sécurité pour le dosage du sucre sanguin.

Comment assurer la déglucidation totale et exclusive du sang ? En utilisant la levure de bière. Si on agite du plasma sanguin avec cette levure pendant moins de une minute, si l'on met ensuite en œuvre huit fois plus de ce plasma que dans un dosage normal, on trouve, en employant la microméthode molybdomanganimétrique, une quantité strictement nulle de composés réducteurs (reste de déglucidation égal à zéro).

C'est donc que le réactif cupro-tartrique alcalin précédemment décrit n'est pas réduit par les composés sanguins non glucidiques. On le prouve encore directement en constatant que ni l'acide urique, ni la créatinine, ni les groupements S-S ou SH, même mis en œuvre en quantités très supérieures à celles qu'on trouve dans le sang le plus nettement pathologique, ne donnent pas trace de Cu^2O.

D'autres réactifs de réduction, comme, par exemple, celui de la méthode de Hagedorn, ne permettent plus de retrouver de tels faits. Ils ne sont donc pas justifiés pour l'étude correcte de la glycémie.

Pour le sang total, le reste de déglucidation existe mais il est beaucoup plus faible qu'avec d'autres méthodes, notamment celle de Hagedorn. Enfin du glucose rajouté

au plasma déglucidé se retrouve avec la même approximation de 1 à 2 p. 100 qu'en solution pure. Ainsi donc on peut affirmer que la méthode molybdomanganimétrique est apte à la détermination correcte de la glycémie.

Mais la condition essentielle pour qu'il en soit ainsi réside dans le choix du réactif utilisé pour la défécation du sang. Seul l'emploi de l'acide tungstique permet d'obtenir un pareil résultat. C'est en ce qui concerne ce choix du réactif de défécation que la question se trouvait particulièrement embrouillée. La plupart des auteurs, dans la crainte de doser les substances non glucidiques en même temps que les substances glucidiques, employaient des réactifs extrêmement énergiques comme les sels de mercure par exemple qui précipitent effectivement beaucoup des non glucides sanguins. Plus le chiffre de réduction obtenu était bas plus ces auteurs avaient la conviction d'obtenir un chiffre de glycémie exact et fidèle.

La défécation mercurielle fut étudiée dans ses moindres détails.

Voici les résultats de cette étude :

1° *Le glucide X.* — Le nitrate de mercure donne en effet un chiffre de glycémie plus bas que l'acide tungstique. Pourtant la totalité des substances que dose la méthode molybdomanganimétrique, après défécation tungstique, est certainement glucidique puisque la levure enlève totalement et instantanément ces substances aussi bien du plasma traité par la levure d'abord et déféqué ensuite, que du produit de défécation tungstique de ce plasma.

C'est qu'en effet le mercure précipite du sang un glucide réducteur que respecte l'acide tungstique.

Ce glucide fut nommé le glucide X. Il est encore inconnu dans sa structure mais beaucoup d'auteurs en admettent maintenant la présence dans le sang.

Voici quelles en sont les propriétés analytiques ;

Si l'on pratique, sur un produit de défécation tungstique, une défécation mercurielle subséquente, on retrouve le chiffre de défécation mercurielle pratiquée directement sur le sang. Si on soumet le déféquat tungstique à une hydrolyse sulfurique, la défécation mercurielle subséquente redonne le même chiffre que la défécation tungstique initiale. Le glucide X est donc hydrolysable et après hydrolyse n'est plus précipité par les sels de mercure. Cette propriété tend à faire admettre qu'il possède une structure d'ester et l'on songe naturellement à un ester phosphorique glucidique,

On reviendra ci-après sur les propriétés métaboliques du glucide X.

2° *Le phénomène de la dilution mercurielle.* — Un tel nom fut donné au phénomène que voici : Si l'on précipite très correctement plusieurs prises d'un même échantillon sanguin par le nitrate mercurique, en réalisant simplement une dilution aqueuse différente pour chaque prise, on obtient en définitive des résultats extrêmement variables. Voici quelques chiffres : Le volume final étant 50 cm³, si l'on met en œuvre successivement 1 — 2,5 — 5 et 10 cm³ du même sang les chiffres de glycémie obtenus sont respectivement 1,84, 1,74, 1,51, 1,40, soit une différence de plus de 30 p. 100 entre les chiffres extrêmes. Le même phénomène se trouve sur le plasma, le sang total et les globules.

L'emploi de l'acide tungstique n'est pas accompagné d'un pareil inconvénient.

Le phénomène de la dilution mercurielle n'est dû ni au glucose ni au glucide X. En effet, A) la répartition du glucose entre le liquide surnageant le précipité mercuriel et celui-ci est strictement identique. Le lavage du précipité mercuriel ne permet d'obtenir que la quantité de glucose calculée *à priori*. B) Le glucide X est complètement précipité par le mercure et le phénomène se retrouve quand ce glucide est absent du sang.

On songe à un troisième glucide qui est libre dans le sang et non combiné aux protéides (le phénomène se trouve sur le produit de défécation tungstique du sang) et sur la nature duquel on ne peut faire que des hypothèses. On sait seulement qu'il est absorbé par la levure (le phénomène ne se produit plus après action de celle-ci) et que l'insuline le laisse subsister dans le sang.

3° *Reste de déglucidation en défécation mercurielle.* — Il est notable, contrairement à ce qui se passe en défécation tungstique. C'est que le mercure agit comme déféquant en créant irréversiblement de véritables combinaisons chimiques : des sels mercuriels. On conçoit aisément que des doubles décompositions se puissent produire et que des composés réducteurs soient ainsi mis en liberté.

L'acide tungstique fait floculer réversiblement les albumines sanguines. Il respecte au maximum l'état sanguin normal et permet ultérieurement d'en étudier une image aussi fidèle que possible.

On arrive ainsi à cette conclusion ferme : Du point de vue analytique, la défécation mercurielle (et on peut en dire autant de la zincique) qui A) précipite un composé glucidique extrêmement important (comme on va le voir dans un moment) B) est infidèle et C) crée « l'artefact » du reste de déglucidation élevé, doit être abandonnée au profit de la défécation tungstique.

Mais puisque l'acide tungstique laisse subsister, dans leur état naturel, toutes les substances réductrices non glucidiques du plasma sanguin, l'emploi d'un réactif de réduction sensible à ces substances devra être abandonné. Seule une solution (telle la solution cupro-tartrique alcaline décrite) non sensible à ces substances devra être utilisée. On retombe ainsi sur une conclusion déjà formulée.

Le reste de déglucidation étant nul sur le plasma, c'est sur lui et non sur le sang total que, du point de vue ana-

lytique, la détermination d'une glycémie correcte devra être pratiquée.

Le premier problème à résoudre était donc celui de l'obtention d'un plasma identique au plasma circulant en ce qui concerne la répartition des glucides entre les globules et la phase liquide du sang. On mit en œuvre du sang d'Oie et l'on s'aperçut, en dosant les glucides du sang total, du plasma et des globules que, par rapport au plasma pur et au plasma hirudiné, le plasma obtenu après récolte du sang sur du fluorure de sodium (au taux de 2 mg. par cm^3 de sang récolté) respecte cette répartition naturelle.

En outre le sang est « fixé » définitivement dans cet état. Non seulement le taux des glucides du sang total est soustrait à l'action de la glycolyse mais encore on peut soumettre à une centrifugation aussi courte ou aussi prolongée qu'on le voudra le sang récolté sur fluorure à 2 p. 1.000, retirer du plasma, remettre les hématies en suspension, on retrouve toujours la même quantité de glucides dans le plasma et dans les globules.

De telles constatations n'ont pu être faites que parce que Na F à 2 p. 1.000 n'altère en rien la perméabilité naturelle des hématies. On peut en effet :

A) Provoquer par asphyxie et par injection d'insuline respectivement une augmentation et une diminution importantes et brusques du taux des glucides plasmatiques, sans toucher en rien au taux des glucides globulaires.

B) Réaliser une augmentation prolongée des glucides sanguins, par les trois moyens suivants : striction de la veine porte, injection de morphine, injection d'adrénaline.

Enfin, par injection d'insuline, faire baisser d'une manière prolongée le taux de ces mêmes glucides.

Dans ces conditions expérimentales, on note respectivement une importante augmentation et une importante

diminution du taux des glucides globulaires qui tendent à se mettre en équilibre avec ceux du plasma.

De tels faits ne pourraient de toute évidence s'enregistrer si Na F à 2 p. 1.000 modifiait quoi que ce soit à la perméabilité naturelle des hématies.

Le plasma récolté dans ces conditions est donc bien l'image exacte et stable du plasma vivant qu'il importe de connaître.

De telles expériences, découlent en outre les conclusions suivantes :

A) *Sur la perméabilité des hématies aux glucides.* — Dans une purée globulaire centrifugée au maximum on trouve toujours des glucides. Les hématies leur sont donc perméables. Mais cette perméabilité est lente, puisque une variation brusque du taux des glucides plasmatiques n'influence pas le taux des glucides globulaires et qu'il faut plusieurs heures de cette variation pour que les hématies se mettent en équilibre glucidique avec le plasma. Les hématies de l'homme renferment plus de glucides que celles de la plupart des animaux. Mais leur perméabilité est de même nature et, seul, le degré de cette perméabilité est particulier à l'espèce humaine.

B) *Du point de vue métabolique.* — Les glucides, en cas de besoin accru des tissus, sont d'abord empruntés au plasma. Ce n'est que secondairement que ceux des globules entrent en ligne. En cas de libération accrue de glucose, l'hyperglycémie est d'abord plasmatique, ensuite globulaire. Les globules se comportent donc bien, au point de vue glucidique, comme une réserve du plasma.

Voilà une nouvelle et forte raison pour affirmer que la détermination correcte de la glycémie ne devra être pratiquée que sur le plasma, à condition, bien entendu, que l'obtention de ce plasma ne fasse entrer ni des glucides plasmatiques dans les globules ni des glucides globulaires

dans le plasma. C'est ce qui permet de réaliser le fluorure de sodium au taux indiqué.

Rapportons enfin les faits métaboliques qui furent obtenus en ce qui concerne le glucide X.

Ce glucide est aussi instantanément et complètement absorbé par la levure que le glucose lui-même.

Sous l'influence de l'adrénaline, il augmente dans le sang plus rapidement et relativement en beaucoup plus grande quantité que le glucose.

Sous l'influence de l'insuline, il est le premier touché par l'hypoglycémie. Au moment de la crise insulinienne il a complètement disparu du sang alors que celui-ci renferme encore de notables quantités de glucose.

L'intérêt métabolique du glucide X est donc égal sinon supérieur à celui du glucose. L'esprit se refuse à admettre que glucose et glucide X soient artificiellement séparés dans un dosage, alors que le métabolisme en tire, au total, un parti identique.

Le chiffre le plus exact de « glycémie » sera donc celui qui donnera avec le maximum de précision et de fidélité la somme du glucose et du glucide X.

A l'ancienne notion de glycémie doit donc être substituée celle de « glucidénie immédiatement réductrice » qui qui fut ainsi définie :

« *La glucidémie immédiatement réductrice est la somme des deux glucides sanguins (glucose+glucide X) immédiatement réducteurs et immédiatement consommables par la cellule vivante, somme déterminée exclusivement sur le plasma fluoré à 2 p. 1000, après défécation tungstique de ce plasma, par une méthode de dosage non influençable par les composés réducteurs non glucidiques du sang* ».

Cette définition exprime, en d'autres termes, le test liminairement énoncé de la valeur d'une méthode de dosage des glucides sanguins.

Telle est la contribution qui fut apportée au problème de la « glycémie ».

Parmi les résultats accessoires obtenus grâce à l'emploi de la microméthode molybdomanganimétrique de dosage des sucres réducteurs, signalons, pour terminer ce chapitre :

A) La réfutation de la notion de « glycémine » imaginée à tort par Lœwy et universellement abandonnée aujourd'hui.

B) La démonstration de l'action hypoglycémiante de l'acide allylisopropylbarbiturique dont l'adrénaline est un antagoniste efficace.

CHAPITRE IV.

Métabolisme du fer.

Nos 41, 44, 45, 46, 47, 117, 118, 119, 123.

Différents auteurs, LINTZEL en particulier, ont, au cours de ces dernières années, renversé les conceptions classiques relatives au métabolisme du fer. Il est prouvé maintenant que l'organisme ne peut tirer parti, pour son ravitaillement martial, que des formes de fer susceptibles d'être ionisées sous l'influence de la pepsine chlorhydrique.

L'ion fer est ensuite réduit et pénètre dans l'organisme à travers le duodénum tant que celui-ci possède une réaction acide. L'intensité du phénomène est faible. Pour l'homme, 15 à 20 mg. de fer seulement peuvent être absorbés quotidiennement et la surcharge de la ration, même en une forme de fer aussi utilisable qu'on peut le désirer, n'augmente pas le taux de l'absorption duodénale.

En milieu devenu alcalin le fer se désionise, précipite et est éliminé. On trouve donc dans les fécès, quand on y dose le fer total, un mélange de formes martiales de valeur métabolique très inégale.

Les fécès renferment en effet : A) Tout le fer non ionisable (comme celui de l'hémoglobine ou du jaune d'œuf)

qui n'a fait que traverser le tube digestif. B) Le surplus du fer ionisable qui n'a pas été absorbé. C) Le fer « usé » définitivement rejeté hors de l'organisme. L'accord est unanime pour penser que la voie fécale est la voie principale d'élimination du fer et que l'urine n'en renferme que des traces négligeables.

A ces différentes propositions, une importante contribution analytique a été apportée grâce à l'emploi de la microméthode molybdomanganimétrique.

L'ionisation commande l'absorption. — Cette formule fut énoncée à la suite de très nombreux bilans de fer, établis sur le Chien, et comparant l'absorption du perchlorure, du caséinate et du sulfocyanate de fer. Les deux premiers sont ou ionisé ou facilement ionisable, le dernier est un complexe non ionisé.

Or 80 p. 100 du perchlorure et du caséniate, administrés tous deux à la dose de 40 mg. de fer métal par jour, sont absorbés régulièrement.

Le sulfocyanate est par contre absorbé de manière fort irrégulière et en quantité moindre que les composés martiaux précédents. Il semble bien que, seule, la très grande liposolubilité de ce complexe conditionne une telle absorption qui serait irréalisable sans elle.

L'élimination minima du fer (et par conséquent *le besoin minimum* en cet élément) a été déterminé sur le Chien, soumis à un régime énergétiquement très libéral mais dépourvu de fer. Le chiffre trouvé a été de l'ordre de 1 mg par jour. Il traduit, pour un individu normal, l'extrême petitesse de « l'usure » martiale.

Un chiffre du même ordre a été retrouvé en soumettant des animaux pendant de longues périodes à un régime invariable et de teneur en fer connue. Il fut en outre prouvé que, chez le Chien rendu anémique par saignées répétées, l'élimination martiale baisse de manière très

considérable, malgré une stricte invariabilité du régime alimentaire.

Les autres points du métabolisme du fer qui furent établis sont les suivants :

Le fer circulant. — Dans le sérum sanguin fut, pour la première fois, démontrée la présence constante de fer non hémoglobinique. Le sérum normal en renferme environ 2 mg. p. 1000 ; le sérum anémique environ la moitié moins. Ces données furent ultérieurement confirmées par différents auteurs. Ce fer sanguin non hémoglobinique fut nommé fer circulant. Il permet de comprendre la liaison entre les organes de réserve et les organes hématopoïétiques.

Métabolisme du fer au cours de l'allaitement. — A la suite des travaux de Bunge, la totalité des auteurs admettaient que l'anémie du jeune mammifère à la fin de l'allaitement est dûe aux faits suivants : le lait est pauvre en fer et les réserves accumulées pendant la vie intrautérine sont régulièrement épuisées pendant les premières semaines qui suivent la naissance.

Cette question fut reprise sur les trois espèces Lapin, Chat et Chien. Il fut noté tout d'abord que les fœtus à terme d'une même portée possèdent une teneur en fer qui, rapportée à l'unité de poids, est remarquablement constante.

La teneur en fer total du jeune mammifère fut ensuite déterminée au cours de l'allaitement. Il fut démontré que, chez le Lapin et chez le Chat, le fer total ne varie pratiquement pas durant toute cette période. Comme le poids, dans le même temps, quintuple chez le Lapin et triple chez le Chat le rapport $\frac{\text{fer}}{\text{poids}}$ ne peut que baisser, conformément aux données de Bunge.

Chez le Chien au contraire, le fer total augmente en

valeur absolue de 1 à 2, au cours de l'allaitement. Mais comme le poids, dans le même temps, augmente en valeur absolue de 1 à 3, on enregistre en définitive une baisse du rapport $\frac{\text{fer}}{\text{poids}}$.

L'étude séparée du fer hémoglobinique et du fer des réserves a permis d'établir les faits suivants :

A) *Hémoglobinémie.* — Les animaux étudiés à la naissance ont une hémoglobinémie qui est celle de l'espèce. Cette valeur diminue au cours de l'allaitement, de 20 p. 100 chez le Lapin, de 30 p. 100 chez le Chien, de 50 p. 100 chez le Chat Il y a donc anémie relative, probablement, comme le pense LINTZEL, parce que la masse du sang a augmenté plus vite que la quantité d'hémoglobine. Mais cette constatation ne permet nullement d'inférer que de l'hémoglobine n'a pas été fabriquée. Des précisions nouvelles sont apportées par l'étude suivante :

B) *Hémoglobine du sang total.* — Cette valeur quadruple chez le Lapin, double chez le Chien et reste pratiquement constante chez le Chat.

Donc, en valeur absolue, le Lapin a fabriqué beaucoup d'hémoglobine pendant l'allaitement, le Chien deux fois moins et le Chat pas du tout.

C) *Les réserves martiales* se comportent très différemment suivant l'espèce.

Le Lapin naît avec des réserves très élevées (70 p. 100 de son fer total).

Elles sont consommées régulièrement et totalement au cours de l'allaitement. Cet animal possède donc tous les éléments de l'hématopoïèse qu'il emprunte soit à ses réserves, soit au lait maternel. Il ne devient, malgré tout, anémique qu'à cause d'une carence martiale et si l'on rajoute du fer assimilable à sa ration d'allaitement, l'anémie ne se produit plus.

Le Chat naît avec des réserves très faibles qui restent identiques jusqu'à la fin de l'allaitement. On comprend très bien l'anémie de cette espèce puisque ni le fer total, ni l'hémoglobine totale, ni les réserves martiales ne varient au cours de la période envisagée.

Le Chien naît avec des réserves plus élevées que celles du Chat et ces réserves doublent durant l'allaitement. Comme le fer total augmente aussi beaucoup il faut obligatoirement admettre que du fer est pris au lait maternel. Mais pourquoi tout ce fer stocké n'est-il pas transformé en hémoglobine ? Pourquoi en d'autres termes, ces réserves demeurent elles au moins en partie inutilisées ? La réponse à cette question ne peut être trouvée ni dans une carence cuprique, ni dans une carence en acides aminés hématogènes. En effet Guillemet donnant 1 mg. de cuivre par jour à des Chiens en allaitement n'a pas modifié l'état de choses normal qui persiste également (recherches inédites) malgré l'injection de tryptophane et d'histidine. Il faut donc admettre que manque dans le lait de Chienne, un facteur encore inconnu de l'hématopoïèse qui traverse le placenta et que renferme en abondance l'alimentation usuelle du Chien. Le Chien en effet ne naît pas anémique et son anémie de l'allaitement cède à la nourriture normale de l'espèce.

L'ensemble des faits ci-dessus exposés et établis en 1925 a été confirmé par Lintzel en 1931 et étendu à d'autres espèces.

CHAPITRE V.

Processus biochimiques de l'Hématopoïèse : Les acides aminés hématogènes.

Nos 99, 101. 102 103, 104, 107, 108, 120, 131.

Les tissus de tout être vivant sont soumis à d'incessants phénomènes de catabolisme et d'anabolisme qui ne prennent fin qu'avec la mort. Le tissu sanguin obéit à cette loi générale et l'on sait qu'un être humain adulte et normal, perd, chaque jour, à l'état de pigments tétrapyrroliques non ferrugineux (pigments biliaires, urobiline, stercobiline, porphyrines) une quantité d'hémoglobine qu'il est impossible de chiffrer exactement à l'heure actuelle, mais qu'on peut évaluer à environ 10 grammes. Or, l'expérience démontre que ni l'hémoglobinémie, ni le nombre des hématies sanguines ne subissent, chez cet être normal, de notables modifications. C'est donc que cette perte inéluctable d'hémoglobine, que cette lyse concomitante d'hématies, sont facilement réparées. Essayons de voir comment il en peut être ainsi.

Dans les lignes qui vont suivre, on raisonnera uniquement sur la fabrication de l'hémoglobine. Le problème de l'élaboration des éléments figurés du sang, de l'entrée du

pigment sanguin dans ces cellules particulières comporte encore un trop grand nombre d'inconnues pour pouvoir être envisagé du point de vue métabolique. Au surplus, il semble que, chez l'être normal tout au moins, l'augmentation du nombre des hématies et leur surcharge en hémoglobine soient, jusqu'à un certain point, des phénomènes étroitement liés comme on le démontrera bientôt.

On sait que l'hémoglobine est un hétéroprotéide constitué par un groupement prosthétique ferrugineux : l'hématine, et par une histone particulière : la globine.

Au point de vue chimique, l'hématine est essentiellement caractérisée (outre la présence du fer) par le fait qu'elle renferme dans sa molécule quatre noyaux hétérocycliques azotés de pyrrol. La globine est constituée par des acides aminés, avec cette particnlarité que, parmi tous les holoprotéides, c'est elle qui renferme la plus grande quantité (10 p. cent environ de sa molécule) d'un acide aminé à noyau hétérocyclique azoté : l'histidine ou imidazylalanine.

Ainsi donc, du point de vue chimique, les deux constituants essentiels — ou du moins caractéristiques — de de l'hémoglobine sont représentés par deux noyaux hétérocycliques, celui du pyrrol et celui de l'imidazol.

Or l'organisme supérieur est impuissant à effectuer la synthèse de tels noyaux, pour le ravitaillement desquels il est en étroite dépendance du monde extérieur par l'intermédiaire des aliments.

Quels peuvent être, parmi les constituants alimentaires, ceux qui serviront plus particulièrement à l'édification de la molécule d'hémoglobine ?

Evidemment ceux qui apportent, préformés, ces deux noyaux non synthétisables par l'organisme supérieur.

Noyau pyrrol. — On connaît trois acides aminés qui le renferment. Ce sont la proline, l'oxyproline et le tryptophane (ce dernier sous une forme plus complexe de phé-

nylpyrrol ou indol). Ont-ils tous trois la même valeur biochimique ? Non. On sait que les deux premiers sont hâtivement catabolisés par l'organisme en empruntant les voies chimiques du glucose (acides aminés glycoformateurs). Le tryptophane, au contraire, n'est ni glycoformateur ni cétogène et de plus il est strictement indispensable tant à la croissance qu'au maintien du poids. On est en droit de se demander si l'une des raisons pour qu'il en soit ainsi n'est pas que l'organisme transforme une partie du tryptophane de la ration en pigment tétrapyrrolique sanguin.

Noyau imidazol. — Il ne se trouve que dans l'histidine. Cet acide aminé, tout comme le tryptophane, n'est ni glycoformateur, ni cétogène. De plus, il joue aussi un rôle dans les processus généraux de la vie. Peut-être, pour une part, parceque l'organisme stocke dans la molécule de globine l'imidazylalanine qui lui parvient des aliments.

Dans les processus hématopoïétiques, l'hémoglobine elle même ne sert pas ou sert peu. Libérée des hématies, elle est soit transformée en pigments biliaires, soit éliminée par la bile, ou par l'urine. Ingérée, son groupement prosthétique se retrouve dans les fécès. Sa globine est démolie en acides aminés parmi lesquels l'histidine peut être utilisée comme il vient d'être indiqué.

Enfin, comme il fut prouvé dans des recherches demeurées inédites, l'injection d'hématine, même à un animal fortement anémié, n'est suivie d'aucune récupération immédiate d'hémoglobine.

De tels faits tendent à faire admettre que la synthèse du chromoprotéide sanguin s'effectue dans l'organisme par des voies différentes de celles qu'on peut aisément se figurer *a priori*.

Quoiqu'il en soit, il résulte des considérations théoriques ci-dessus exposées, l'hypothèse que le tryptophane et

l'histidine peuvent jouer un rôle important comme précurseurs organiques de l'hémoglobine.

Voici comment une telle hypothèse a été portée sur le terrain expérimental, tour à tour dans des expériences de supplémentation et de carence.

I. — Résultats obtenus par supplémentation d'un organisme normal en tryptophane et en histidine.

Des animaux sains sont mis en équilibre pendant plusieurs semaines vis-à-vis d'un régime alimentaire qualitativement et quantitativement invariable. Leur poids est noté et le nombre des hématies ainsi que la teneur du sang en hémoglobine sont déterminés à plusieurs reprises. On arrive à des valeurs fixes. Alors sont injectées, sous la peau, chaque jour, pendant trois semaines, des solutions qui amènent quotidiennement 0 g.,10 de tryptophane et 0 g.,20 d'histidine. Ces quantités représentent le rapport optimum, déduit par le calcul de la formule chimique de l'hémoglobine, dans lequel doivent être fournis les deux acides aminés pour permettre éventuellement à l'hématopoïèse de s'accomplir de manière coordonnée. L'injection sous la peau assure que la dose étudiée est entièrement résorbée puisqu'elle échappe à l'action des microbes intestinaux.

Expérimentalement, on constate, chez le Chien notamment, une augmentation très rapide du nombre des hématies qui passe, pendant les trois semaines que durent les injections, de 6,25 millions à 8,3 millions en moyenne. En même temps l'hémoglobine augmente de 25 p. 100 en moyenne (120 à 145 p 100). L'observation se poursuit ensuite deux mois sans aucune intervention. Le nombre des globules augmente toujours pour se stabiliser aux environs de 10 millions, cependant que l'hémoglobine rétro-

cède tout en restant nettement supérieure à ce qu'elle était avant l'expérience (128 p. 100). Ainsi donc, la supplémentation en tryptophane et en histidine d'un organisme normal, en parfait équilibre avec sa ration, fait augmenter beaucoup, de façon rapide et durable, le nombre des hématies. L'hémoglobine augmente aussi beaucoup, et vite, mais ces gains sont moins longtemps maintenus. On conçoit d'ailleurs aisément que l'enrichissement du globule en hémoglobine ne puisse pas être indéfini puisque déjà, normalement, le pigment est renfermé dans l'hématie à l'état de solution sursaturée.

Il résulte de ces expériences que les deux acides aminés tryptophane et histidine possèdent bien l'action hématopoïétique que le raisonnement permettait de prévoir. C'est ce qu'objective leur dénomination de : *acides aminés hématogènes.*

Une telle action leur est propre. D'autres acides aminés (leucine, lysine, phénylanine) n'ont aucune action sur l'hématopoïèse. Ce n'est donc pas la fonction amino-acide qui joue un rôle mais bien le noyau des deux acides aminés étudiés.

La même action des acides aminés hématogènes se manifeste sur le Lapin et sur le Rat. L'homme normal réagit de la même manière comme l'a vu Sassard Par quel mécanisme en est-il ainsi ? Il a été admis que, si l'on fournit à l'organisme normal les précurseurs organiques essentiels de l'hémoglobine, les autres constituants minéraux ou organiques de l'hémoglobine et de l'hématie sont aisément trouvés par cet organisme dans ses réserves ou dans ses aliments. Mais un artifice expérimental permet de mettre en évidence une action directe du mélange de tryptophane et d'histidine sur la fabrication des hématies. On vide, par saignées successives, un chien. de ses réserves en fer et on fait tomber ses globules aux environs de cinq millions et son hémoglobine aux environs de

50 p. 100. Le régime très pauvre en fer imposé à l'animal ne lui permet aucune recupération. L'injection des acides aminés hématogènes fait alors passer en trois semaines le chiffre des hématies à huit millions sans que l'hémoglobine varie. Ici, la carence martiale a empêché l'hémoglobine d'être construite et cependant le nombre des hématies est redevenu normal. Quoiqu'il en soit d'un tel mécanisme, l'organisme normal transforme en hémoglobine sanguine la totalité du tryptophane et de l'histidine qui lui est injectée. Entre les calculs établis à l'avance et le rendement expérimentalement enregistré, ne s'observe que la différence dûe aux erreurs inévitables quand il s'agit d'évaluer la quantité totale d'hémoglobine circulante.

L'injection séparée de tryptophane ou d'histidine a des effets moins nets que ceux rapportés ci-dessus à cause du déséquilibre réalisé entre les matériaux organiques essentiels de l'hématopoïèse.

II. — Résultats obtenus par carence exclusive d'un organisme normal en tryptophane et en histidine.

De telles expériences ont été réalisées sur le Rat. L'alimentation renferme en proportions équilibrées tous les sels nécessaires à la vie d'un organisme. Les vitamines A, B et C sont présentes. Les glucides et les glycérides sont amenés en proportions optima. Les matériaux cellulosiques non digestibles ne sont pas oubliés. Enfin, la gélatine est l'unique source de protides. On sait que le tryptophane ne fait pas partie de cette molécule protidique, que la cystine lui fait également défaut et que l'histidine n'y est présente qu'en proportions très faibles. On supplémente donc la gélatine par des quantités convenables de cystine pure de manière à n'avoir à enregistrer

que les effets de la carence complète en tryptophane et pratiquement complète en histidine.

Sous l'influence de ce régime, les animaux maigrissent très vite et meurent, en un mois en moyenne, avec des pertes de poids de l'ordre de 80 p 100 du poids initial. Chez tous, sans exception, la perte d hémoglobine est régulière et peut atteindre 70 p. 100 de la quantité présente au départ. Enfin, les globules augmentent au début en valeur relative à cause de la diminution de la masse sanguine concomitante à la baisse de poids mais leur nombre diminue aussi en fin d'expérience et cette diminution peut atteindre 3.500.000 par mm^3. Dans de tels cas, la valeur globulaire est supérieure à l'unité.

Au total, ces expériences de carence sont la contrepartie exacte des expériences de supplémentation cidessus rapportées et ne peuvent laisser aucun doute sur la part éminente prise par le tryptophane et l'histidine dans les processus essentiels de l'hématopoïèse. Elles résolvent ainsi la question de la non-participation de la proline et de l'oxyproline à l'hématopoïèse puisque la gélatine est de tous les protéides connus, celui qui est le plus riche en ces deux acides aminés.

CHAPITRE VI.

Thérapeutique des anémies.

N[os] 100, 104, 105, 109, 123, 124, 125 126, 127 128, 129, 130.

Il était logique, une fois en possession de substances hématogènes aussi atoxiques que le tryptophane et l'histidine, d'en étudier l'action dans différentes anémies.

On exposera tour à tour les résultats généraux obtenus dans les anémies essentielles et dans les anémies consécutives à des hémorragies.

I. — Anémies essentielles.

Toutes ces anémies, à quelques détails près, se manifestent par une diminution du nombre des hématies circulantes et de leur teneur absolue en hémoglobine.

Or un grand nombre de mécanismes peut être conçu qui amènent tous un pareil résultat.

Voici la classification pathogénique des anémies qui fut imaginée :

I. — *Carence des éléments constitutifs de l'hémoglobine.*

A) Fer

B) Précurseur du noyau tétrapyrrolique (Tryptophane)

C) Acides aminés de la molécule de la globine non synthétisables, notamment histidine.

II. — *Carence d'un des éléments constitutifs de l'hématie autre que l'hémoglobine.*

Eléments minéraux ou organiques très nombreux.

III. — *Lyse des hématies supérieure à leur production.*

Spénomégalies, hémolysines.

IV. — *Troubles d'excrétion des hématies.*

Facteurs nerveux, endocriniens, physico-chimiques.

V. — *Absence de fabrication des hématies.*

Elle réserve une place de choix, d'ailleurs nullement classique, aux processus de carence. Envisageons ce qu'une telle conception peut donner en ce qui concerne une des anémies les plus redoutables : celle de Biermer.

On admet de façon universelle, aujourd'hui, que le tube digestif tout entier du biermérien fonctionne de façon anormale. La glossite, l'achlorhydrie et l'achylie gastriques, les diarrhées en sont d'indiscutables témoins. Dans de telles conditions la digestion et l'absorption des matériaux de la ration — dont dépend au premier chef la vie de tout organisme — ne peuvent s'effectuer selon les processus habituels.

En ce qui concerne la molécule protéidique, on peut affirmer qu'en absence, toujours d'acide chlorhydrique et souvent de pepsine, l'hydrolyse initiale — la peptonisation — ne se produit pas. Ce seul fait suffirait à gêner l'action des diastases protéidolytiques sous-jacentes, issues

du pancréas et de l'intestin. Toutefois, si l'activité de ces diastases était intacte, il n'y aurait pas de trop grands désordres organiques. On peut, en effet, vivre dans de telles conditions de manière à peu près normale. Les agastres et les achlorhydriques stricts en font foi.

Mais il paraît impossible de limiter les désordres digestifs du biermérien à l'étage de pylore. Dans de telles conditions, il suffirait que la polypeptidase, par exemple, fût absente du suc pancréatique ou simplement que son activité fut amoindrie pour que la digestion protéidique s'arrêtat à de gros polypeptides malaisément absorbables même par une muqueuse intestinale saine, ce qui n'est certainement pas le cas du biermérien. Donc, absorption azotée défectueuse qui tend à limiter le ravitaillement d'un tel malade en acides aminés non synthétisables par lui. En outre les microbes intestinaux sont d'une activité particulièrement grande chez le biermérien. Il en résulte, en ce qui concerne le tryptophane, une destruction dont l'intensité se mesure à la quantité extraordinaire d'indoxyle que renferme l'urine. Ce fait ne manque jamais quand on veut bien le rechercher.

On peut donc admettre que, chez le biermérien, l'organisme est en état de ravitaillement insuffisant — de carence ou tout au moins de subcarence — en un grand nombre de constituants protéidiques et notamment en tryptophane et en histidine. L'étude du poids vient confirmer cette opinion. Le biermérien est un « gros ». Mais, chaque fois qu'on peut avoir des renseignements précis sur son passé, on constate que l'amaigrissement a été continu depuis des années. Or, cette chute de poids, c'est la réponse que donne l'expérimentation chaque fois qu'un animal est carencé en tryptophane. Enfin, il a été noté, dans le chapitre précédent, que le Rat carencé exclusivement en acides aminés hématogènes devient rapidement et fortement anémique avec une valeur globulaire élevée, ce qui est aussi le cas du biermérien.

Comme conséquence pratique de cette conception, l'effet de l'injection de tryptophane et d'histidine fut étudié chez le biermérien.

Les observations de Fontès et Thivolle, de Serio, de Botteri, d'Arnovljevic, de Sassard, de Lamblin, de Bécart, de Michon démontrent que, dans certains cas tout au moins, on assiste à une montée extrêmement rapide du nombre des hématies et de leur teneur en hémoglobine cependant que le poids accuse des gains considérables et que l'état général est transformé.

Dans de tels cas, il semble donc bien que la carence en tryptophane et en histidine ait été la cause principale de l'anémie, conformément à la théorie développée ci-dessus.

Dans d'autres cas d'anémies graves, non biermériennes, (anémies splénomégaliques, leucémiques, néoplasiques etc...) les résultats hématologiques ont été beaucoup moins heureux, comme on devait s'y attendre, puisque aucune carence en tryptophane et en histidine ne pouvait être prévue.

II. — Thérapeutique de l'anémie consécutive à des hémorragies.

Une telle anémie se prête à l'expérimentation rigoureuse. L'animal choisi fut le Chien. Des animaux reçoivent une nourriture, très pauvre en fer, qui ne varie pas pendant toute la durée de l'expérience. Ils subissent plusieurs saignées de façon à épuiser complètement leurs réserves hématopoïétiques et à créer un état tel qu'ils ne puissent plus spontanément fabriquer jamais d'hémoglobine. Dans ces conditions, toute augmentation de pigment sanguin ne pourra provenir que de l'intervention thérapeutique.

Le problème envisagé fut celui de la guérison aussi rapide que possible d'un tel état d'anémie. Il comportait évidemment l'étude préalable de la thérapeutique martiale.

A) *Thérapeutique martiale.* — La première condition à exiger d'une préparation martiale quelconque, pour qu'elle soit active, est qu'elle soit facilement ionisable dans l'estomac puisque, conformément à ce qui a été écrit au chapitre IV « l'ionisation commande l'absorption ».

Le composé de fer le plus ionisé dans le contenu gastrique étant certainement le perchlorure de fer, ce fut celui-ci qui fut expérimenté tout d'abord.

Ajouté à la ration à une dose telle qu'il amène 40 mg. de fer par jour (quantité optima au delà de laquelle aucun effet meilleur n'est enregistré chez le Chien), il a permis d'obtenir les récupérations suivantes pour une période expérimentale de trois semaines :

Hémoglobine..........	1 g.,2 par kg. et par semaine
Hématies	3.240.000

Mais ce perchlorure de fer est de goût extrêmement désagréable et risque d'être dangereux pour la muqueuse gastrique.

On supprime ces inconvénients en s'adressant à du caséinate de fer, ionisable avec aisance par la pepsine chlorhydrique, dépourvu de goût et de toxicité.

En l'utilisant dans des conditions identiques aux précédentes il permet d'enregister les mêmes résultats qu'avec le perchlorure de fer.

Le sulfocyanate de fer fut enfin expérimenté comme contre-épreuve puisqu'il s'agit là d'un complexe non ionisé, absorbé seulement à la faveur de sa liposolubilité.

Les résultats obtenus en ce qui concerne l'hémoglobine sont, comme on devait s'y attendre, de moitié inférieurs à ceux qu'avaient donnée le perchlorure ou le caséinate.

Ce n'est qu'au cours d'une longue postpériode que le rendement en hémoglobine s'améliore, quoique restant très inférieur à celui obtenu avec le chlorure ou le caséinate. Tout se passe comme si, avec le chlorure ferrique

ou (ce qui revient au même) avec le caséinate de fer, l'ion martial absorbé était instantanément remanié par le foie en cette forme de fer, qui fut déjà nommé « fer circulant » au précédent chapitre et qui est le vrai précurseur de l'hémoglobine. Avec le sulfocyanate, cette transformation exigerait au contraire un temps perdu relativement fort long.

On est donc en droit de conclure que « l'*ionisation commande l'hématopoïèse* » parcequ'elle commande l'absorption.

B) ***Thérapeutique cupro-martiale.*** — L'action hématopoïétique du cuivre fut mis en évidence par Waddel, Elvehjem, Steenbock et Hart dans l'anémie dite de nutrition. Postérieurement, un grand nombre de chercheurs démontrèrent que nul autre métal ne peut remplacer le cuivre dans une telle action.

Il était donc logique d'étudier l'action de la thérapeutique mixte martiale et cuprique dans l'anémie secondaire.

En ajoutant aux 40 mg. de fer donnés sous forme de caséinate, 5 mg. de cuivre administrés également sous forme de caséinate (et ce pour les raisons déjà exposées en ce qui concerne le fer) furent obtenus des résultats identiques en ce qui concerne les hématies, mais supérieurs en ce qui concerne l'hémoglobine (1 g.,4 par kg et par semaine)

Des dosages séparés de fer et de cuivre dans le foie permirent de comprendre le mécanisme de l'action du cuivre. En effet, un animal, même anémié aussi totalement que possible, garde une notable quantité de fer dans son tissu hépatique. Or ce fer disparaît presque totalement à la suite de l'ingestion d'une forme de cuivre assimilable. On conçoit donc que les résultats de la thérapeutique cupro-martiale, supérieurs à ceux de la thérapeutique martiale seule, soient conditionnés par le fait que le

cuivre prend dans le foie la place du fer (métal catalytique) et libère ainsi ce dernier métal pour l'hématopoïèse, dans les processus généraux de laquelle il est évidemment irremplaçable.

L'application à l'homme de ces données expérimentales permit d'obtenir dans un cas d'anémie ferriprive chez un vagabond, des récupérations d'hémoglobine et d'hématies rapides et stables.

Quand à la préparation des caséinates de fer et de cuivre, elle est extrêmement aisée. Il suffit de verser, en remuant sans cesse, dans du *lait* XXX gouttes du mélange suivant :

Sulfate de cuivre cistallisé	0 g.,25
Solution officinale de perchlorure de fer	10 g.
Eau distillée Q. s. p.	60 cm^3

L'ingestion de cette dose d'une telle préparation, 3 fois par jour, au milieu des repas, amène quotidiennement environ 70 mg. de fer et 5 mg. de cuivre. De telles quantités sont largement suffisantes pour assurer la guérison de l'anémie par carence cupromartiale.

Des quantités supérieures ne provoquent pas de résultats hématologiques meilleurs.

C) *Thérapeutique cupro-martiale avec adjonction des acides aminés hématogènes.* — Toutes les conditions expérimentales demeurant inchangées, l'injection des acides aminés hématogènes améliore nettement les rendements obtenus par la thérapeutique cupro-martiale.

Le gain d'hémoglobine par kg/semaine devient voisin de 2 g.

Quand aux hématies leur nombre augmente de 4.505.000.

Mais un tel gain se poursuit encore après la cessation de la thérapeutique et, en 3 semaines, des chiffres voisins de 12.000.000 de globules sont obtenus.

Ici, le rendement des acides aminés hématogènes en hémoglobine est de 50 p. 100 de la quantité injectée, alors qu'il était de 100 p. 100 chez l'animal non anémique. C'est évidemment que, chez l'anémique, même traité aussi complètement que possible, les différents facteurs de l'hématopoïèse ne sont pas présents en quantités aussi coordonnées que chez l'animal normal.

Mais le tryptophane et l'histidine sont bien néanmoins « hématogènes ». Leur action est matérielle, quantitative, et ne résulte nullement d'une « excitation » quelconque des processus de l'hématopoïèse.

Les facteurs actuellement connus de l'hématopoïèse de l'adulte sont au nombre de quatre :

Le fer : constituant minéral irremplaçable de la molécule d'hémoglobine.

Le cuivre : qui permet au fer absorbé d'être utilisé au maximum dans la molécule de pigment sanguin, en prenant sa place dans le foie.

Le tryptophane : précurseur non synthétisable du groupement tétrapyrrolique de l'hématine.

L'histidine : constituant essentiel non synthétisable de la globine.

Aux résultats précédemment obtenus furent ensuite comparés ceux que permet d'obtenir la :

D) ***Thérapeutique par transfusion sanguine au sang citraté.*** — L'animal utilisé est toujours le Chien anémié jusqu'au point de ne plus pouvoir spontanément faire la moindre récupération sanguine Quand cet état est définitif, on lui transfuse, dans une jugulaire, une quantite rigoureusement mesurée de sang citraté dont on connaît la teneur en hémoglobine et le nombre d'hématies.

Les mêmes valeurs étant déterminées chez le récepteur et sa masse sanguine totale étant connue, on est en possession de tous les éléments nécessaires à la mesure exacte,

en fonction du temps, de l'effet des transfusions successives. Voici ce qui fut constaté :

La première transfusion se solde par un bénéfice supérieur à celui qu'on pouvait prévoir tant en ce qui concerne l'hémoglobine qu'en ce qui concerne les hématies.

Ce fait ne peut s'expliquer que par la libération, sous l'influence d'une substance présente dans le sang transfusé et non encore identifiée avec certitude, d'hématies gardées en réserve dans les centres hématopoïétiques.

Cette substance pourrait être le cuivre car l'animal, soumis préalablement aux transfusions, à la thérapeutique cuprique *per os*, ne présente plus un tel phénomène.

Ce phénomène ne se reproduit plus aux transfusions suivantes.

La seconde et la troisième transfusions donnent encore des rendements élevés. La totalité de l'hémoglobine transfusée se retrouve dans le sang circulant.

Mais le rendement global en hémoglobine des trois premières transfusions, limité qu'il est par la quantité de sang que l'on peut injecter sans danger, ne dépasse pas en moyenne 0 g.,80 par kg et par semaine. Il est donc très inférieur à celui noté dans le paragraphe précédent.

Les transfusions postérieures à la troisième, n'ont plus qu'un effet négatif. Les hématies injectées sont détruites en 3 ou 4 jours et cette destruction s'accompagne de la lyse d'un petit nombre des hématies préexistantes. L'hémoglobine qui chargeait ces hématies détruites se transporte, pour une partie, sur les hématies restantes. L'autre partie n'est pas éliminée mais constitue, dans un lieu et sous une forme inconnus, une réserve éventuellement utilisable.

Au total, au point de vue hématologique strict, on ne parvient pas, par la transfusion, à guérir une anémie secondaire.

Cette pratique donne des résultats très inférieurs à ceux

de la thérapeutique martiale et *à fortiori* à ceux de la thérapeutique cupro-martiale surtout avec adjonction des acides aminés hématogènes. On devra donc, en clinique humaine, la réserver aux cas d'urgence notamment à ceux d'anémie post-hémorragique, dans lesquels elle donne d'inégalables résultats.

De telles recherches appelaient comme corrolaire l'étude du donneur de sang.

Le donneur de sang. — Sous l'influence des premières prises sanguines le nombre des hématies se relève avec une grande rapidité.

Ultérieurement, de l'hémoglobine se fixe sur les hématies nouvellement apparues en quantité telle que la valeur globulaire de ces hématies devient supérieure à celle que présentaient les hématies primitives. L'intensité de la formation d'hémoglobine par kg et par semaine dépasse de beaucoup celle qu'on peut atteindre par la meilleure thérapeutique actuellement connue, quand un fort degré d'anémie a été réalisé. Un tel fait ne peut se concevoir que par l'existence, chez l'animal normal, de matériaux hématopoïétiques qualitativement complets, et quantitativement mieux coordonnés que ceux qu'il est possible de faire pénétrer thérapeutiquement dans l'organisme anémique.

Ces récupérations diminuent en amplitude avec le nombre des saignées successives et finissent par cesser quand les réserves hématopoïétiques sont épuisées.

L'administration *per os* de caséinate de fer et de caséinate de cuivre permet d'avoir perpétuellement un donneur en état hématologique normal. L'injection simultanée de tryptophane et d'histidine améliore encore cet état.

Une telle thérapeutique préventive est à retenir pour le donneur de sang professionnel humain. Grâce à elle, le clinicien ne risquera pas de créer un anémique pour en sauver un autre.

La thérapeutique vraiment complète de l'anémie consécutive à des hémorragies doit évidemment se préoccuper de la *restitutio ad integrum* non seulement du sang mais encore des réserves hématologiques et, singulièrement, des réserves martiales.

E) *Disparition et reconstitution des réserves martiales.*

C'est encore le Chien qui servit d'animal d'expérience.

Tout d'abord des Chiens normaux furent sacrifiés par saignée maxima et lavés à l'eau salée physiologique jusqu'à élimination aussi complète que possible de l'hémoglobine sanguine.

Le fer fut ensuite dosé dans les tissus et organes suivants : peau, muscles, squelette, foie, rate, tube digestif, reins, poumons. La teneur en fer de chaque organe ou tissu est enfin rapporté au kg du poids vif.

De tels dosages n'ont pu être pratiqués, avec une facilité relative, que grâce à la méthode d'incinération nitricomagnésienne. Chaque tissu ou organe fut dissous dans l'acide nitrique et amené à un volume connu. L'homogénéité du liquide ainsi obtenu est irréprochable. Une partie aliquote d'un tel volume fut enfin incinérée en présence de nitrate de magnésie et le fer fut dosé sur le produit d'incinération par molybdo-manganimétrie.

Un second lot d'animaux fut anémié jusqu'à épuisement des réserves martiales. Les opérations ci-dessus décrites furent alors répétées.

Enfin un troisième lot fut soumis, après anémie, à la thérapeutique martiale et sacrifié après un temps plus ou moins long de thérapeutique.

Les résultats essentiels de ces recherches sont les suivants :

Sous l'influence de saignées successives, la teneur en fer de chaque tissu ou organe diminue toujours mais beaucoup moins s'il s'agit de tissus renfermant de l'hémo-

globine, comme le muscle, que si l'on envisage ceux sans hémoglobine, comme le tube digestif ou le poumon par exemple.

Il existe donc une réserve martiale, mobilisable sous l'influence de saignées répétées, non seulement dans le foie et dans la rate, comme on l'admettait jusqu'ici, mais vraisemblablement dans chaque cellule de l'organisme.

Quant à l'hémoglobine musculaire, elle apparait comme un élément constitutif et pratiquement constant du muscle, élément dont il faudra bien, un jour, élucider le rôle dans les processus chimiques, si nombreux et si intriqués, qui se déroulent au sein de ce tissu.

La récupération consécutive à la thérapeutique martiale porte d'abord sur le sang et secondairement sur les tissus. Alors qu'en quelques semaines le sang a repris sa teneur normale en hémoglobine, il faut des mois pour que les réserves martiales des tissus soient reconstituées et pour que l'animal se retrouve dans le même état qu'avant les saignées.

La transposition de ces résultats à l'homme montre avec quelle constance doit être poursuivie la thérapeutique martiale de l'anémie secondaire jusqu'à la véritable *restitutio ad integrum*.

Il ne faut pas en effet oublier que le suc gastrique humain normal renferme une quantité d'acide chlorhydrique inférieure de moitié à celle du Chien. La quantité de fer absorbé quotidiennement par l'homme est, en conséquence, environ deux fois plus faible que celle qui peut pénétrer dans l'organisme canin.

La durée totale de la thérapeutique de l'anémie secondaire devra donc, à degré d'anémie égal, être deux fois plus longue chez l'homme que chez le Chien.

CHAPITRE VII.

Influence des « Anabolites » sur le métabolisme du carbone et de l'azote.

N°s 104, 106, 110, 111, 112.

Les acides aminés, dont l'action hématogène ressort des deux chapitres précédents, exercent aussi une influence sur le métabolisme général. Une telle notion a été acquise grâce aux expériences suivantes : des Chiens sont enfermés dans une cage à métabolisme et soumis pendant toute la durée de l'observation à une alimentation strictement invariable en qualité et en quantité.

Plusieurs semaines leur permettent de se mettre en équilibre avec leur régime.

Puis commence l'expérience qui comprend 3 périodes, chacune d'une durée minima de trois semaines.

Prepériode : sans aucune intervention.

Période : avec injection de tryptophane ou d'histidine ou du mélange de ces deux acides aminés.

Postpériode : sans aucune intervention.

Chaque jour l'urine est récoltée et on détermine sur elle le carbone et l'azote totaux. Voici les résultats qui ont été enregistrés et qui représentent la moyenne de plusieurs animaux ;

1°) Injection de tryptophane seul (100 mg. par jour).

CHIENS : 15 kg.,800.

	Variations du poids au cours de la période g.	C total par jour g.	N total par jour g.	C/N
Avant les injections (3 semaines)	— 300	3,18	5,08	0.60
Pendant les injections quotidiennes de 100 mg. de tryptophane (3 semaines)	+ 450	3,52	5,21	0,67
Après les injections (3 semaines)	+ 150	3,46	4,92	0,70

De tels chiffres découlent les conclusions suivantes :

1° Le poids diminue au cours de la prépériode. La supplémentation de la ration par 100 mg. de tryptophane enraie immédiatement ce phénomène (les chiffres intermédiaires démontrent que le résultat est obtenu en deux jours) et un gain progressif s'établit. Même après la cessation des injections, le poids continue à monter. Remarquons que ces gains sont, en réalité, supérieurs à ce que les chiffres indiquent, puisque, sans tryptophane, les animaux auraient continué à maigrir d'environ la même quantité qu'au cours de la prépériode. On peut donc estimer le gain de poids à 750 g. dans la période II et à 450 g. dans la période III.

2° L'azoturie reste sensiblement constante au cours des trois périodes. Les différences maxima enregistrées sont de 4 p. 100, c'est-à-dire de l'ordre même des erreurs expérimentales.

3° La carbonurie augmente, par contre, nettement au cours des injections et, après elles, se maintient encore à un niveau plus élevé que pendant la prépériode. Ce phénomène entraîne une augmentation du rapport C/N au cours des deux dernières périodes.

Si l'on rapproche l'isoazoturie constante et l'hypercarbonurie, pendant les deux dernières périodes, de l'augmentation concomitante du poids, il paraît logique de conclure que cette augmentation n'est pas dûe à une mise en réserve de matériaux ternaires mais bien de matériaux quaternaires, azotés.

Ce fait ne peut s'expliquer que par une meilleure utilisation des protéides alimentaires qui, qualitativement et quantitativement, ne subissent acune variation.

Les classiques expériences de l'école américaine ont apporté cette notion capitale que, sans tryptophane, il n'y a pas de maintien de poids. Les faits ci-dessus rapportés en sont la contre-partie puisqu'ils démontrent que la supplémentation d'une ration avec de faibles doses d'indylalanine permet une augmentation du poids, vraisemblament dûe à une amélioration des processus anaboliques généraux du métabolisme azoté.

L'action « hématogène » du tryptophane, rapprochée de son action sur le poids, ne peut que renforcer l'idée que l'on se faisait du rôle éminent joué par le noyau de l'indol dans les phénomènes de la vie.

2° Injections d'histidine seule (200 mg. par jour).

CHIENS : 17 kg.,100.

	Variations du poids au cours de la période g.	C total par jour g.	N total par jour g.	C/N
Avant les injections d'histidine (3 semaines)	— 300	3,49	5,24	0,66
Pendant les injections quotidiennes de 200 mg. d'histidine (3 semaines)	— 450	3,45	5,36	0,64
Après les injections d'histidine (3 semaines)	— 400	3,08	4,70	0,65
Pendant les injections quotidiennes de 100 mg. de tryptophane (une semaine)	+ 550			

De tels chiffres permettent de tirer les conclusions suivantes :

1°) Le poids ne cesse de baisser avant. pendant et après les injections d'histidine au cours de 9 semaines. Cet acide aminé n'exerce donc aucune action supplétive en ce qui concerne le poids sur une ration légèrement déficitaire. Par opposition, on soulignera, l'effet énergique produit par le tryptophane qui enraie instantanément la chute de poids et permet en une seule semaine de rattraper, et au-delà, la perte subie au cours des 3 semaines précédentes.

2°) Le rapport C/N demeure d'une remarquable fixité au cours de toute l'expérience. Pendant les périodes I et II, cette fixité traduit la constance dans l'élimination du carbone et de l'azote. Pendant la période 3, carbonurie et azoturie diminuent toutes deux nettement d'intensité, mais dans des proportions telles que la valeur du rapport C/N ne varie pas. L'interprétation de ce phénomène — qui ne s'accompagne d'aucun gain de poids — est difficile.

3° Injections simultanées de tryptophane (100 mg.) et d'histidine (200 mg. par jour).

Chiens : 13 kg.,960.

	Variations du poids au cours de la période g.	C total par jour g.	N total par jour g.	C/N
Avant les injections (3 semaines)	± 0	3,66	5,07	0,72
Pendant les injections quotidiennes de 100 mg. de tryptophane + 200 mg. d'histidine (3 semaines)............	+ 625	3,59	4,36	0,83
Après les injections (3 semaines)	+ 750	3,74	5,01	0,72

De ces chiffres découlent les conclusions suivantes :

1° Le poids augmente d'une manière très nette et très continue, longtemps même après la suppression des injections. Si l'on compare ces augmentations à celles, réalisées véritablement par emploi du tryptophane seul, on voit que, pour la période II, elles sont comparables (625 g. contre 750 g.) mais que pour la période III elles sont beaucoup plus fortes dans le cas du mélange de tryptophane et d'histidine (750 g.) que dans le cas du tryptophane seul (450 g.). L'histidine, qui n'a aucune action par elle-même, renforce donc nettement, par son mélange équilibré avec le tryptophane, l'action durable de celui-ci.

2°) La carbonurie reste remarquablement constante (à moins de 3 p 100 près) pendant les 9 semaines de l'expérience.

3°) L'azoturie, rigoureusement constante (à 1 p. 100 près environ), au cours des périodes I et III, subit, au contraire, une diminution moyenne de 0 g.,7 par jour pendant les injections.

L'augmentation du poids doit être rapportée, au moins partiellement, à cette amélioration nette du bilan azoté qui, évaluée en albumine, représente un gain total de près de 90 g , pendant les 3 semaines que durent les injections. Mais, bien que l'azoturie revienne à son taux initial au cours de la période III, l'effet d'amélioration sur les processus anaboliques généraux se poursuit encore.

C'est une telle action sur l'anabolisme que s'efforce d'objectiver la dénomination d'*anabolites* qui fut proposée pour le mélange de tryptophane et d'histidine.

Cette action s'exerce sur l'homme. L'appétit subit toujours, à la suite des injections des deux anabolites, une très forte augmentation. La ration n'étant pas limitée chez l'homme, comme elle le fût sur les animaux d'expérience, un gain de poids considérable est enregistré en quelques semaines. Il atteignit près de *30 kg.* chez un biermérien

traité avec succès de son anémie et 4 ou 5 kg. chez différents dyspeptiques soumis à un régime alimentaire peu riche en bonnes albumines. Des convalescents, des déprimés, tirent un parti favorable de ce traitement dont l'atoxicité est absolue.

D'ailleurs la rétention azotée consécutive à l'injection de tryptophane et d'histidine a été retrouvée chez l'homme par CUTHBERTSON, FLEMING et STEVENSON.

Au surplus, l'intérêt médical des anabolites n'est pas limité aux faits qui viennent d'être exposés. Pour ne parler que de travaux actuellement publiés, Emile ARON et A. WEISS ont constaté que l'ulcère expérimental du Chien, consécutif à l'opération de MANN, n'apparaît plus à la suite d'injections de tryptophane et d'histidine ou d'histidine. L'ulcère spontané humain paraît très favorablement influencé par ces mêmes injections. LENORMAND a enregistré leur action favorable également dans d'autres affections.

Il est peut être permis d'espérer que les publications relatées dans ce chapitre ouvriront la voie à une méthode thérapeutique nouvelle : l'*acidaminothérapie*.

———

CHAPITRE VIII.

Recherches sur les levains minéraux.

N°s 75, 76, 77, 78.

Les levains minéraux à base d'alun, donnent, après cuisson du pain, du phosphate d'aluminium. Celui-ci est partiellement solubilisé par l'acide chlorhydrique gastrique sous forme de chlorure d'aluminium.

Dans les conditions physiologiques, lorsque le chyme acide est neutralisé par le suc pancréatique, le chlorure d'aluminium ne précipite pas à l'état d'hydrate. La bile intervient pour empêcher cette précipitation, comme c'est aussi le cas quand il s'agit du calcium.

La formation de chlorure et l'absence de précipitation en milieu alcalin sont deux conditions éminemment favorables à l'absorption intestinale de l'aluminium. De fait, après ingestion suffisamment prolongée de levains minéraux à base d'alun, on trouve des quantités dosables de cet ion dans différents organes. Pour la rate tout au moins, il semble que l'enrichissement de cet organe en aluminium s'accompagne d'un appauvrissement en fer comme si l'aluminium avait déplacé le fer splénique.

Expérimentalement on observe après ingestion de pain levé par un levain à base d'alun :

1° *Sur l'appareil digestif.*

A) *Chez le Chien* : *a*) un retard marqué de l'évacuation gastrique, sans lésions de la muqueuse. *b*) des diarrhées qui cèdent à l'accoutumance mais qui laissent des lésions irritatives très nettes de la muqueuse du gros intestin.

B) *Chez la Souris.* Après un usage prolongé apparaissent des ulcérations de la muqueuse gastrique ou pylorique mais non de l'intestin.

Si l'on augmente la proportion du mélange salin (type Osborne et Mendel) dans le régime, on n'observe plus d'ulcérations mais seulement des lésions de gastrite chronique banale.

Ces lésions n'ont aucun rapport avec l'aluminium car une teneur du régime en sels d'Osborne trois fois supérieure à celle qui est indiquée par les auteurs américains déclanche à elle seule l'apparition de cette gastrite.

Avec une teneur élevée du régime en sels, tout se passe ou bien comme si le suc gastrique devenait achlorhydrique ou bien comme si la totalité de l'acide du suc était saturée par les sels.

2° *Sur la croissance.* — Les régimes renfermant du pain levé avec de fortes quantités de levain à l'alun retardent la croissance des animaux très jeunes (rats pesant moins de 90 g., poulets de moins de 28 jours). Chez les animaux plus âgés, la surcharge du régime en sels d'Osborne, permet une croissance normale.

3° *Sur le rein.* — Il semble n'y avoir aucune action. Chez un Chien donné, le régime ne modifie pas en effet la valeur de la concentration maximale d'élimination pour l'urée.

4° *Sur les glandes sexuelles mâles.* — Aucune action. La spermatogénèse se poursuit de manière active chez la Souris.

5° *Sur les glandes génitales femelles.* — L'effet du régime à base d'aluminium est extrêmement marqué. Après 4 mois de régime, la souris montre une atrophie de l'ovaire qu'on peut évaluer à 50 p. 100 avec atrésie folliculaire considérable Il s'ensuit une réduction de la fécondité fort notable qui, cela va sans dire, ne s'observe nullement sur les animaux témoins.

Or, dans les conditions normales d'utilisation du levain à l'alun dans l'alimentation humaine, du chlorure d'aluminium est certainement formé dans l'estomac, à partir du phosphate d'aluminium. On est donc en droit de se demander si certains ulcères digestifs humains, dont le nombre est si élevé, on le sait, dans les pays qui font un usage constant de l' « alun phosphate baking powder », ne doit pas être rapporté à l'usage de ce levain minéral. Les éléments d'appréciation manquent pour envisager leur action sur l'infécondité féminine.

Quoiqu'il en soit il ressort de ces expériences que la substitution des levains minéraux à la levure ne doit être généralisée qu'avec une extrême prudence.

CHAPITRE IX.

L'Ammoniémie.

Nos 38, 39, 52, 54.

En 1925, lorsque furent entreprises ces recherches sur l'ammoniémie, on venait d'assister à une chute progressive du chiffre de l'ammoniaque sanguine, chûte provoquée par la mise en œuvre de méthodes de dosage plus adaptées à la détermination de cette ammoniaque. Rien n'est en effet plus variable, pour un échantillon sanguin donné, que la quantité d'ammoniaque qu'on en peut extraire au laboratoire. Cette variabilité dépend de trois facteurs :

A) *La nature de l'alcalin employé pour le déplacement de l'ammoniaque.* — Plus cet alcalin est dissocié et concentré, plus le chiffre de NH^3 obtenu est grand.

B) *La température à laquelle s'effectue le déplacement.* — Plus elle est élevée, plus le chiffre obtenu l'est aussi.

De tels faits ne peuvent s'expliquer que par l'hydrolyse d'une ou de plusieurs substances azotées sanguines,

hydrolyse qui fausse évidemment le dosage de NH^3 éventuellement préformée.

C) *Le temps qui s'écoule entre le moment de la récolte et celui du déplacement.* — Plus ce temps est long, plus le chiffre de l'ammoniaque est important. Ce fait s'interprète par une hydrolyse spontanée d'une substance sanguine qui fut nommée « ammoniogène » et qui, à 40°, donne une quantité d'ammoniaque de 0 g.,17 par minute et par litre.

Les recherches de PARNAS, confirmées par celles qui sont rapportées actuellement, ont montré que le chiffre d'ammoniémie peut être toujours comparable à lui-même, à condition : *a*) de recevoir le sang dès sa sortie des vaisseaux dans une solution alcaline qui lui confère un pH = 9,3 (et qui annihile l'ammoniogénèse spontanée) et *b*) d'effectuer le déplacement de NH^3, à ce même pH, à une température aussi basse que possible

Ici l'alcalin choisi fut le carbone de lithine et l'entrainement de NH^3, dans l'appareil d'Yovanovitch, fut obtenu à 40° par un courant de vapeur d'eau, dans un vide partiel. Le dosage se terminait par titrimétrie. Une telle technique permet de retrouver avec précision une quantité connue de sels ammoniacaux ajoutée à du sang.

Dans de telles conditions expérimentales, le sang artériel renferme une quantité d'ammoniaque extrêmement faible, de l'ordre de 0 mg.,1 par litre. Le sang veineux en renferme sensiblement moins.

L'extrême petitesse de ces chiffres fit mettre en doute la présence réelle de sels ammoniacaux dans le sang de la circulation générale.

En effet, quelle que soit la rapidité de la récolte, le temps qui s'écoule entre le moment où le sang sort des vaisseaux et celui où il est « fixé » à pH = 9,3 n'est pas négligeable et l'on a vu que, préalablement à cette alca-

linisation, le sang s'enrichit spontanément de 0 mg.,17 d'azote ammoniacal par litre et par minute. En outre, pour si peu dissocié et si tamponné que soit l'alcalin utilisé pour le déplacement de l'ammoniaque sanguine, il faut néanmoins et obligatoirement atteindre un pH de 9,3. Rien ne permet d'affirmer que, dans ces conditions, un composé ammoniogène du sang ne soit pas hydrolysé.

Sans doute, au moment où furent réalisées ces expériences, ignorait-on la source d'ammoniaque que représente la désamination de l'adénide-pyronucléotide au cours de la contraction du muscle survivant. Parnas, auteur de cette découverte, s'éleva vivement contre la conception qui vient d'être exposée et que partageaient également Henriquez et Gottlieb. La quasi unanimité des auteurs, trouvant « excessive » l'opinion soutenue ici, s'est ralliée à celle de Parnas, bien que les problèmes analytiques soulevés ci-dessus n'aient pas reçu de solution. On admet maintenant en général que la quantité d'NH^3 déplacée du sang y préexiste réellement à l'état libre.

Pourtant Polonovski et ses collaborateurs ont, en 1933, dans de remarquables recherches, établi la capacité que possèdent les tissus de dissimuler l'ammoniaque libre, sous une forme encore inconnue. Il est permis de se demander si le sang n'a pas le même pouvoir que le muscle et si, au total, le problème de l'ammoniémie est bien définitivement résolu.

Quoi qu'il en soit, les recherches rapportées dans ce chapitre n'avaient été entreprises que dans l'intention d'étudier le processus de l'uréogénèse et de savoir si la conception classique de la formation de l'urée était fondée.

En 1925, les recherches de Krebs n'avaient pas projeté les vives lueurs que l'on sait sur ce processus. On pensait à une désamination des acides aminés suivie de

formation de carbonate d'ammoniaque que le foie transformerait ultérieurement en carbamate et en urée. Or la quantité d'ammoniaque trouvée dans le sang, même en admettant qu'elle y existât certainement, était trop faible pour permettre de conclure qu'elle pût être le précurseur de l'urée.

CHAPITRE X.

Métabolisme azoté du sommeil.

N°s 22, 25, 26, 40.

Ces recherches, destinées à faire connaître l'influence du sommeil sur la composition de l'urine, furent entreprises sur trois étudiants. Ils vécurent pendant plusieurs jours, au lit, dans une chambre isotherme, et la journée fut divisée en deux périodes de 12 heures au début de chacune desquelles ils reçurent un repas identique.

Les mouvements indispensables, effectués dans une période déterminée, étaient répetés dans la période suivante même s'il n'étaient nullement nécessaires. Il semblait donc bien que la seule variable à incriminer devait être celle du sommeil.

L'urine fut recueillie séparément au cours de chaque période et sur chaque échantillon furent faites les déterminations ci-après : volume urinaire, azote total, urée, acidité apparente à la phtaléine, ammoniaque, acides aminés. Les chiffres globaux obtenus furent ;

	Urine du jour	Urine de la nuit
Volume (cm^3)	6.942,00	4.287,00
N total (en g.)	39,71	30,14
Urée (en g.)	73,57	53,58
Acidité apparente (en cm^3 de NaOH N/10)	841,00	1.137,00
NH^3 (en g.)	1,72	2,64
N des acides aminés (en g.)	0,71	0,69

On voit donc que l'ensemble des composés azotés est éliminé en plus grande quantité le jour que la nuit, que le volume urinaire diurne est supérieur au nocturne et que, seuls, l'ammoniaque et l'acidité apparente augmentent pendant la nuit. Aucune interprétation de ces faits n'a été tentée pour expliquer le mécanisme intime du sommeil.

Ces résultats confirmaient et étendaient ceux antérieurement obtenus par Campbell et Webster.

L'inanition totale ne modifie rien à la valeur relative de ces constatations. L'administration d'un hypnotique de la série barbiturique accuse simplement la différence notée au cours du sommeil normal.

Dans un cas de néphrite chronique urémigène, la totalité des composés étudiés présente une élimination diurne supérieure à la nocturne, mais la quantité totale d'ammoniaque éliminée est plus faible que chez les sujets normaux.

L'ensemble des constatations faites sur l'homme normal fut rapporté d'abord au sommeil, mais ultérieurement on tenta l'élimination d'une autre variable,qui n'avait pas été considérée jusqu'alors, et qui est la lumière. Pour atteindre ce but, fut réalisée une expérience sur trois sujets en parfaite santé dans les conditions générales précédemment décrites. Mais ici, la journée fut divisée en quatre périodes de 6 heures avec repas, toujours identique, au début et récolte des urines à la fin de chacune d'elles. Seul l'azote total fut déterminé, car ces recherches

devaient être ultérieurement complétées. Malheureusement les circonstances en disposèrent autrement. Les conditions expérimentales réalisées sont indiquées dans le tableau suivant. Chaque chiffre donné, exprime en g., la moyenne de l'azote total éliminé par l'ensemble des sujets pour plusieurs périodes identiques.

Veille à la lumière naturelle	5,30
Sommeil à la lumière naturelle	4,89
Veille à la lumière artificielle	5,24
Sommeil à la lumière artificielle	4,68
Veille à l'obscurité	3,77
Sommeil à l'obscurité	3,70

Il ressort de tels chiffres que si le sommeil, quand il est vraiement l'unique variable possible, abaisse bien l'élimination de l'azote total urinaire, le facteur essentiel de l'abaissement du métabolisme azoté nocturne est l'obscurité qui apparaît ainsi comme un important facteur — connu médicalement depuis fort longtemps — de la mise au repos d'un organisme humain.

CHAPITRE XI.

Thyroxine et Thyroïde.

N[os] 84, 97, 98.

Dans ce groupe de recherches furent établis les faits suivants :

L'injection de thyroxine synthétique au mammifère permet de retrouver les signes de repos fonctionnel de la glande thyroïde décrits par COURRIER à la suite de l'ingestion de la glande fraîche.

Par ailleurs, la thyroxine provoque la métamorphose des embryons de grenouille rousse. Mais l'intensité de cette métamorphose est en rapport direct avec la quantité d'hormone expérimentée.

Si, dans les 100 cm^3 d'eau où vivent les embryons, on ajoute une quantité de tyroxine inférieure à 0 mg.,001, rien ne se passe.

Pour une quantité comprise entre 0 mg.,001 et 0 mg.,005 la fonction glycogénique du foie apparaît.

Entre 0 mg.,01 et 0 mg.,05 on assiste à la poussée des pattes postérieures et aux premiers remaniements de l'intestin.

Pour des doses de thyroxine comprises entre 0 mg..05 et 0 mg.,20, la métamorphose est complète, sauf en ce

qui concerne la queue dont la régression ne se produit pas.

Enfin au-delà de 0 mg.,4 et jusqu'à plusieurs milligrammes, la métamorphose est totale, en une semaine environ, et les animaux, laissés dans l'eau, meurent par suite de la substitution de la respiration pulmonaire à la respiration branchiale.

A chaque stade intermédiaire, l'état obtenu est définitif pour la durée d'observation qui est de l'ordre de quelques semaines. En d'autres termes, l'effet métamorphotique provoqué par la quantité de thyroxine expérimentée est rapidement atteint et ne se modifie plus spontanément.

On voit donc que la thyroxine conditionne bien la métamorphose mais avec les précisions nouvelles que voici :

A) Le seuil d'action initial est très bas.

B) A des doses croissantes correspondent des effets métamorphotiques bien définis, contraires à la conception du « tout ou rien ».

C) Au delà d'un certain taux, les effets restent identiques quelle que soit la quantité agissante.

L'action de la thyroxine sur le métabolisme général a été étudiée chez le Chien. Les animaux sont soumis à un régime strictement invariable et éliminent, lorsqu'ils sont en équilibre avec lui, une quantité de carbone et d'azote urinaires très constante, avec un rapport C/N fixe.

Sous l'influence de 1 mg. de thyroxine, injecté quotidiennement sous la peau, un amaigrissement très net se produit, cependant que l'intensité de la carbonurie et de l'azoturie est fortement augmentée. Mais cette augmentation est telle que le rapport C/N demeure identique à ce qu'il était avant les injections. La thyroxine conditionne donc une augmentation quantitative des processus cataboliques qui demeurent qualitativement inchangés.

En doublant la quantité de thyroxine injectée, on n'augmente nullement l'intensité de la carbonurie et de l'azoturie, ni celle de l'amaigrissement.

Enfin, dès que cessent les injections, la carbonurie ét l'azoturie reviennent à leur niveau primitif, ce qui traduit une absence d'accumulation de l'hormone thyroïdienne dans l'organisme.

Le dispostif expérimental restant le même, put être étudié l'effet de la thyroïdectomie sur le métabolisme. Une augmentation de poids s'ensuit, dûe très vraisemblablement à une mise en réserve de matériaux ternaires. En effet, l'intensité de la carbonurie ne varie pas alors que l'azoturie augmente de 25 p. 100. On assiste ici à un dérèglement qualitatif du métabolisme.

L'injection de thyroxine, à des doses quotidiennes comprises entre 1 et 3 mg., provoque un amaigrissement de l'animal thyroïdectomisé. Mais les constantes d'élimination urinaires de l'animal normal ne peuvent plus être retrouvées. L'injection de thyroxine ne corrige pas l'effet de la thyroïdectomie.

Il est donc probable que la thyroxine ne représente pas, à elle seule, la totalité des produits hormoniques élaborés par la glande thyroïde, en ce qui concerne tout au moins l'action générale sur le métabolisme du carbone et de l'azote.

CHAPITRE XII.

Enseignement et vulgarisation.

N^os^ **53** et **114**. — Ces deux numéros représentent deux éditions successives (1926 et 1931) de l'ouvrage *Chimie Biologique Médicale*.

Ce petit livre, destiné à servir de guide aux étudiants pour les manipulations de Chimie biopathologique, fut publié en 1914 par Ville et Derrien.

L'esprit de cette première édition, qui voulait la description exclusive de techniques et de méthodes simples et précises, longuement expérimentées par les auteurs, cet esprit fut respecté par la suite. Les profonds bouleversements subis par la biochimie, au cours des vingt dernières années, dans ses techniques comme dans ses points de vue, ont été suivis, parfois avec prudence, de manière à n'exposer — autant que possible — que des faits certains. Tel qu'il est, avec ses lacunes voulues et ses défauts involontaires — que tâcheront de corriger les éditions futures — ce petit ouvrage semble avoir rendu quelques services aux étudiants et aux chercheurs débutants.

N° **37**. *Unité Sörensen.* — On sait que le pH d'une solution (ou exposant d'hydrogène) représente le logarithme de l'inverse de la concentration en ions grammes hydrogène par litre de cette solution.

Cette notation d'un fait très simple est de compréhension souvent malaisée pour des étudiants trop peu familiarisés avec les mathématiques.

Or les concentrations en ions H sont, en biologie médicale, d'un ordre de grandeur voisin du nombre 1×10^{-7} qui, à 21°, représente, en g. par litre, la neutralité. Il fut donc proposé de prendre comme unité, à la place du gramme, cette valeur $1 \times 10^{-7} = 0{,}1\,\gamma$ ou un dixième de microgramme et de lui donner le nom d'unité Sörensen.

Le tableau suivant montre la correspondance qu'il y a entre les valeurs de (CH), évaluées en prenant comme unité le gramme et le Sörensen. La dernière colonne montre que, pour la représentation graphique, les logarithmes directs des concentrations en ions hydrogène exprimés en unités Sörensen, donnent des valeurs nulles pour la neutralité, positives pour l'acidité et négatives pour l'alcalinité.

L'emploi de ces logarithmes, qu'on pourrait désigner par l'abréviation lsH, semble plus expressif que celui des exposants d'hydrogène.

Concentration en ions H (en g. p. litre)	Exposants d'hydrogène	CH en g. par litre réduits au même dénominateur	CH en unités Sorensen par litre	Logarithmes des CH exprimées en Sorensen
1×10^{-1}	1	$1.000.000 \times 10^{-7}$	1.000.000	6
1×10^{-2}	2	100.000×10^{-7}	100.000	5
1×10^{-3}	3	10.000×10^{-7}	10.000	4
1×10^{-4}	4	1.000×10^{-7}	1.000	3
1×10^{-5}	5	100×10^{-7}	100	2
1×10^{-6}	6	10×10^{-7}	10	1
1×10^{-7}	7	*1×10^{-7}*	*1*	*0*
1×10^{-8}	8	$0{,}1 \times 10^{-7}$	0,1	— 1
1×10^{-9}	9	$0{,}01 \times 10^{-7}$	0,01	— 2
1×10^{-10}	10	$0{,}001 \times 1\text{-}0^{7}$	0,001	— 3
1×10^{11}	11	$0{,}0001 \times 10^{-7}$	0;0001	— 4
1×10^{-12}	12	$0{,}00001 \times 10^{-7}$	0,00001	— 5
1×10^{-13}	13	$0{,}000001 \times 10^{-7}$	0,000001	— 6

Pour l'enseignement médical et dans la pratique courante, l'expression de (CH) en Sörensen paraît plus objective que l'exposant d'hydrogène.

On pourra en juger par le tableau suivant, comprenant, exprimés en unités Sörensen par litre, les valeurs des exposants d'hydrogène habituellement notées dans l'urine.

pH	CH en g. par litre	CH en g. par litre réduites au même dominateur	CH en unités Sorensen par litre
3,6	$0{,}25 \times 10^{-3}$	2.500×10^{-7}	2.500
4,6	$0{,}25 \times 10^{-4}$	250×10^{-7}	250
5,5	$0{,}32 \times 10^{-5}$	32×10^{-7}	32
6,0	1×10^{-6}	10×10^{-7}	10
6,5	$0{,}32 \times 10^{-7}$	$3{,}2 \times 10^{-7}$	3,2
7,0	1×10^{-7}	1×10^{-7}	1
7,6	$0{,}25 \times 10^{-7}$	$0{,}25 \times 10^{-7}$	0,25
9,2	$0{,}63 \times 10^{-7}$	$0{,}0063 \times 10^{-7}$	0,0063

Cette notation a été adoptée dans la dernière édition du précis de Chimie analytique de Denigès, Chelle et Labat.

N° 20. — Cette publication expose les principes généraux de *la microanalyse organique quantitative* et les résultats essentiels qu'elle permet d'obtenir. Les méthodes de Pregl avaient été étudiées non seulement à Strasbourg mais dans les laboratoires même de Pregl, à Graz, en Autriche.

N°s 56, 57, 58, 59, 60 et 61. — Cette série de publications constitue une mise au point de la question *des produits gazeux de la combustion dans les foyers domestiques*. Elle expose le mécanisme, la thérapeutique et la prévention de l'intoxication par l'anhydride carbonique et par l'oxyde de carbone.

N^{os} **121, 122** et **132.** — Trois conférences, demandées par les candidats à l'Internat de Strasbourg, sur *la ration minérale*, sur *les vitamines* et sur les *processus chimiques du tissu musculaire* (catabolisme glucidique et biochimie de la contraction).

CHAPITRE XIII.

Techniques biochimiques. - Divers. Thèses.

Dans ce chapitre sont rassemblées des publications disparates qui n'ont pas trouvé leur place dans les chapitres précédents.

1° TECHNIQUES BIOCHIMIQUES.

N° 6. *Procédé d'évaluation sur le vivant de la quantité du liquide céphalo rachidien.* — Un malade atteint de méningite cérébrospinale, subit une ponction lombaire grâce à laquelle 15 cm³ de liquide céphalo-rachidien furent retirés. La teneur en albumine de cet échantillon était de 4 g. p. 1.000. On injecte aussitôt 15 cm³ de sérum antiméningococcique renfermant 1 g.,35 d'albumine. Plusieurs aspirations et refoulement successifs assurent le mélange du sérum et du liquide. On dose l'albumine sur 3 cm³ retirés et on trouve 22 g. p. 1000.

L'équation dans laquelle x représente le volume inconnu à calculer

$$\frac{4\ x}{1.000} + 1,35 = \frac{22\ x}{1.000}$$

permet de connaître que ce volume est de 75 cm³ (+ 3 cm³ retirés = 78 cm³).

Ce procédé devait permettre le diagnostic en hauteur des cloisonnements méningés.

N° **10.** *Microdosage colorimétrique du glucose dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien.* — Il s'agit d'une combinaison de la méthode de Folin et Wu et de celle de Lewis et Benedict. L'humeur est déféquée par l'acide picrique, puis soumise à l'action d'une liqueur cuprotartrique alcaline et le Cu^2O est dosé colorimétriquement par l'intermédiaire d'une solution chlorhydrique d'acide phospho-tungstomolybdique. La lecture se fait à la chambre obscure en lumière picrique. Ainsi le témoin bleu et la solution en analyse verte apparaissent tous deux verts dans le champs du colorimètre. Cette couleur est très apte à assurer des lectures aussi précise que le permet le principe même de l'appareil.

C'est de cette note qu'est née la molybdomanganimétrie.

N^os^ **18** et **23.** *Procédé de caractérisation spécifique de l'hémoglobine dans l'urine.* — Agiter 100 cm³ d'urine avec 15 cm³ d'un mélange à parties égales d'alcool amylique et d'acide acétique. L'hémoglobine est ainsi transformée en hématine et extraite. Décanter la couche surnageante. Filtrer sur un filtre à plis. Détruire l'émulsion obtenue par 1 à 2 cm³ d'alcool éthylique. Recueillir le filtrat. L'alcaliniser par NH^3. Réduire par l'hydrosulfite de soude. Examiner au spectroscope le spectre de l'hémochromogène, apparu au cas d'hémoglobinurie. Sensibilité 1 p. 3.000.

N^os^ **19** et **27.** *Confirmation de la valeur du cyanure de mercure pour conserver le sang et l'urine.* — Valeur bien étudiée par Colombier dans le laboratoire de Derrien.

A la dose de 0 g.,20 p. 1.000, le cyanure de mercure permet de retrouver au bout d'un mois le taux d'urée

initial du sérum, (microdosage par la méthode de Nicloux et Welter).

Pour l'urine, à la dose de 0 g.,10 p. 1.000, le cyanure de mercure permet, au bout de plusieurs mois, de retrouver exactement le taux initial d'ammoniaque.

N°s 34 et 35. *Préparation et dosage de la méthémoglobine.* — Aux moyens classiques de préparation de la méthémoglobine, ces recherches ont permis d'ajouter la poudre d'aluminium et l'alcool éthylique à 95^c (10 p. 100 du volume du sang).

La poudre d'aluminium exerce déjà son action méthémoglobinisante *in globulo*. L'alcool éthylique, en une semaine environ, à 37°, transforme *complètement* l'hémoglobine en méthomoglobine. Le produit obtenu est indéfiniment stable et imputrescible et, de plus toujours identique à lui-même.

Le dosage du pigment repose sur les constations suivantes :

A) La méthémoglobine ne se combine pas à l'oxyde de carbone.

B) Sous l'influence de l'hydrosulfite de soude en solution ammoniacale, la méthémoglobine se transforme quantitativement en hémoglobine réduite. Celle-ci, agitée avec de l'oxyde de carbone, donne intégralement de la carboxyhémoglobine.

La méthode, destinée à doser la quantité de méthémoglobine contenue dans de l'hémoglobine comprend les temps suivants :

A) Agitation d'une quantité connue de sang avec CO. Dosage du CO combiné par la méthode de Nicloux (extraction dans son appareil de dosage du CO extrait par eudiométrie).

Ce premier temps donne « la capacité respiratoire directe » dont on pourra facilement déduire la quantité d'hé-

moglobine présente par l'emploi des coefficients donnés au chapitre II, p. 37.

B) Réduction d'une autre quantité connue de sang par l'hydrosulfite de soude ammoniacal. Saturation par CO. Extraction et dosage comme ci-dessus. Le chiffre obtenu donne la « capacité respiratoire totale ». Il est facile d'en déduire par l'emploi des mêmes coefficients qu'en A la somme hémoglobine + méthémoglobine (exprimée en grammes d'hémoglobine). Une simple soustraction donnera donc la quantité pondérale de méthémoglobine, exprimée en Hb, dans le mélange.

N° **42.** *Injection intraartérielle.* — Des animaux sont saignés à blanc à l'aide d'une canule fémorale ou carotidienne. Puis, par l'intermédiaire de la canule, donc par le bout central de l'artère, on injecte de l'eau salée à 9. p. 1.000. L'animal survit. L'injection intraartérielle agit en reconstituant avec le maximum de rapidité la masse sanguine soustraite. Mais à cet effet s'ajoute vraisemblablement l'action excitante exercée sur le muscle cardiaque par l'intermédiaire de ses valvules. C'est ce qu'exprime le terme d'*endomassage du cœur.*

L'emploi de cette technique a rendu de grands services dans les recherches d'anémie expérimentale. Elle a permis d'anémier très fortement des Chiens en trois saignées à blanc.

N° **71.** *Filtration microanalytique.* — Le dispositif de filtation décrit pour le dosage des sucres réducteurs est susceptible d'un emploi très général en microchimie, qu'il s'agisse soit de récolter un précipité, soit de séparer une solution d'un précipité. L'automatisme de la filtration et l'efficacité de la couche filtrante d'amiante permettent dans tous les cas des résultats quantitatifs très satisfaisants.

Cet appareil a été employé pour le dosage du sodium par la méthode de Blanchetière (obtention de l'acétate triple de sodium, magnésium et urane avec pesée ultérieure du précipité) et aussi pour le dosage du potassium par la méthode de Carlier et Delaville (récolte du précipité de nitrite cobaltico-potassique, dissolution nitrique et dosage ultérieur du cobalt par molybdomanganimétrie).

2° DIVERS.

N^{os} **1** et **2**. — Ces deux publications relatent les excellents résultats obtenus pendant la guerre, dans une formation chirurgicale des armées, par l'emploi de l'*éther térébenthiné dans le traitement des plaies anfractueuses et sphacélées.*

Un tube en caoutchouc de Carrel arrivait, à travers le pansement, jusqu'au contact des plaies et par son intermédiaire on injectait, plusieurs fois par jour, quelques centimètres cubes d'une solution renfermant :

Essence de térébenthine	30 cm³
Alcool à 95°	100 —
Ether sulfurique q. s. p.	1000 —

Les plaies profondes infectées, les résections articulaires, les pleurésies purulentes ont toujours favorablement évolué sous l'influence de cette solution Elle agit sans doute :

A) Par sa valeur antiseptique propre.

B) Par la volatilité de ses principes actifs qui se répandent dans les moindres enfractuosités.

C) Par le pouvoir fixateur de la térébenthine à l'égard de l'oxygène. Cet oxygène étant libéré par les peroxydases

tissulaires à l'état d'O atomique, mortel pour les anaérobies.

D) Par la vasodilatation reflexe que provoque la térébenthine.

Nos 7 et 8. *Préparation d'un onguent mercuriel concentré.* — Ces recherches sont une conséquence de celles rapportées au Chapitre I. — Le mélange d'axonge et de cholestérol peut absorber autre chose que de l'eau.

En faisant fondre 5 g. de cholestérol dans 100 g. d'axonge et en saturant ce mélange avec de l'eau distillée, on peut, par agitation mécanique, lui faire ensuite « éteindre » jusqu'à 3 kg. de mercure.

Un tel onguent mercuriel, aussi concentré, constitue une réserve de mercure éteint qu'on peut diluer, à volonté, dans de l'axonge ou de la vaseline.

On peut, grâce à lui, comprendre l'utilité de l'adjonction de la lanoline (riche en cholestérol) à l'axonge pour l'extinction du mercure. On peut enfin s'expliquer le passage du mercure éteint à travers la peau. Seules, en effet, paraissent pouvoir traverser le revêtement cutané, les substances solubles dans l'enduit sébacé, constitué par un mélange de glycérides, de cholestérides et de cholestérol. Or le mercure éteint dans un mélange analogue peut être assimilé à une solution ou plus exactement à une pseudo-solution colloïdale.

N° 43. *Influence de l'inanition et de l'injection de saccharose sur l'uréoémie.* — Ces recherches ne sont que l'amorce de recherches beaucoup plus étendues sur l'inanition, recherches dont les circonstances ont empêché la réalisation.

En confirmation de données établies par Bang en 1916, il fut noté que l'inanition augmente considérablement le taux de l'urée sanguine. Au moment ou l'uréoémie est le

plus élevée, l'ingestion de saccharose est suivie en quelques heures d'une chute de cette uréoémie qui est ramenée plus bas qu'au début de l'expérience.

N° **113**. *Notice nécrologique sur E. Derrien.* — Quelques pages où l'on s'est efforcé de fixer la figure d'un Maître admiré et aimé dont la perte prématurée est douloureusement ressentie par tous. C'est à sa mémoire, intensément gardée vivante, qu'est dédiée cette notice.

3° THÈSES.

Voici, pour terminer, la liste des thèses, soutenues devant la Faculté de Médecine de Strasbourg, qui furent inspirées ou présidées par l'auteur des pages qu'on vient de lire :

1923-24. A. Yovanovitch. — Recherches sur l'influence du sommeil sur l'élimination de l'eau et de quelques composés azotés.

1927-28. L. Légin. — Les eaux minérales de Rosheim. Etude analytique et thérapeutique.

1928-29. J. Pabst.— Contribution à l'étude de la désensibilisation au choc anaphylactique par les eaux minérales.

1929-30. L. Jacoberger. — Les eaux minérales de Wattwiller. Etude analytique et thérapeutique.

H. Muller. — Contribution à l'étude des eaux minérales de Pechelbronn.

Mlle M. Netter. — Recherches sur le pH urinaire et sur la signification de ses variations en vue d'applications hydrologiques.

1931-32. E. Messerlin. — La source sulfureuse « Javo » à Altkirch. Etude chimique et physico-chimique. Indications thérapeutiques.

1933-34. H. Leibovici. — Contribution à l'étude de la cholestérine dans les maladies à diathèse « arthritique ». L'intradermoréaction à la cholestérine.

L. Thivolle. — Contribution à la thérapeutique de l'anémie secondaire par la transfusion.

Strasbourg, Février 1934.

TABLE DES MATIÈRES
